

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmaceutické technologie

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Vlastnosti a použití parenterálních přípravků

Properties and the employment of parenteral preparations

Hradec Králové 2012

Kotásková Denisa

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.

Za odborné vedení, ochotu a cennou pomoc při vypracování této diplomové práce děkuji paní Doc. PharmDr. Zdeňce Šklubalové, Ph.D.

Denisa Kotásková

Obsah

1	Abstrakt.....	5
2	Abstract.....	6
3	Zadání	7
4	Úvod.....	8
5	Parenterální přípravky.....	9
5.1	Typy parenterálních přípravků	9
5.2	Způsoby parenterální aplikace	10
5.3	Pomocné látky v parenterálních přípravcích.....	12
5.3.1	Rozpouštědla (vehikula)	12
5.3.1.1	Hydrofilní rozpouštědla.....	12
5.3.1.2	Lipofilní rozpouštědla	14
5.3.2	Izotonační přísady	15
5.3.3	Protimikrobní látky	15
5.3.4	Antioxidanty	18
5.3.5	Úprava pH.....	20
5.3.6	Ostatní pomocné látky v parenteráliích	23
5.4	Požadavky na parenterální přípravky.....	28
5.4.1	Osmotická koncentrace infuzí	30
5.5	Využití parenterálních infuzí.....	33
5.5.1	Poruchy vnitřního prostředí	33
5.5.1.1	Fyziologie vodní rovnováhy.....	33
5.5.1.2	Poruchy acidobazické rovnováhy.....	36
5.5.2	Využití parenterálních infuzí v terapii poruch vnitřního prostředí	38
5.5.2.1	Roztoky elektrolytů	38
5.5.2.2	Využití elektrolytů v substituční terapii	39
5.5.3	Roztoky pro peritoneální dialýzu.....	43
5.5.4	Parenterální výživa	46
5.5.4.1	Sacharidy	50
5.5.4.2	Aminokyseliny	51

5.5.4.3	Mikroheterogenní emulze olejů.....	53
5.5.5	Roztoky plasmaexpanderů.....	56
5.6	Výroba parenterálních přípravků	57
5.6.1	Obaly pro parenterální přípravky.....	59
6	Závěry	63
7	Použitá literatura–	64

1 Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutická technologie

Školitel: Doc. PharmDr. Šklubalová Zdeňka, Ph.D.

Posluchač: Denisa Kotásková

Název diplomové práce: **Vlastnosti a použití parenterálních přípravků**

Tato diplomová práce se zabývá parenterálními přípravky. Cílem je představení injekčních a infuzních přípravků, které patří k nejčastěji používaným parenterálním lékovým formám. Důraz je kladen na kompletní přehled pomocných látek, které tvoří nezbytnou složku přípravků, protože zajišťují bezpečnost a účinnost této lékové formy a příznivě ovlivňují její vlastnosti. Stručně jsou zmíněny zásadní lékopisné požadavky na kvalitu, jako je sterilita, nepyrogenita, nepřítomnost částic, jmenovitý objem nebo vzduchotěsnost obalů. Nejrozsáhlejší část práce je zaměřena na využití parenterálních infuzí. Pojednává především o využití roztoků elektrolytů v terapii poruch vnitřního prostředí. Důležitou kapitolou je parenterální výživa, která zahrnuje i nejdůležitější složky výživy, jako jsou sacharidy, aminokyseliny a mikroheterogenní emulze olejů. Doplnkem jsou roztoky pro peritoneální dialýzu a roztoky plasmaexpanderů. Pozornost je věnována také problematice výroby parenterálních přípravků a vlastnostem jednotlivých druhů obalů.

2 Abstract

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradci Králové

Department of: Pharmaceutical Technology

Consultant: Doc. PharmDr. Šklubalová Zdeňka, Ph.D.

Student: Denisa Kotásková

Title of Thesis: **Properties and the employment of parenteral preparations.**

This thesis presents parenteral preparations. The aim of thesis was introduction of injection and infusion preparations, which are the most commonly used parenteral drug forms. The emphasis is placed on the complete list of excipients which are essential ingredients because they ensure the safety and efficacy of this formulation and positively influence its properties. The essential pharmacopoeial quality requirements are shortly discussed, such as sterility, non-pyrogenity, the absence of particulate matter, nominal volume or airtight containers. The largest part of the thesis is focused on the use of the parenteral infusion. It deals primarily with the use of electrolyte solutions in the treatment of disorders of the inner body balance. The important chapter is the parenteral nutrition, which includes the most important nutrients such as carbohydrates, amino acids and microheterogenous oil emulsions. The peritoneal dialysis solution and the plasmaexpander solution are the supplement of this thesis. The thesis also attends to the production of the parenteral preparations and the properties of the individual type of packages.

3 Zadání

Cílem diplomové práce je zpracovat literární rešerši zaměřenou na parenterální přípravky, jejich vlastnosti a využití. Pozornost přitom bude věnována zejména přehledu pomocných látek v parenterálních přípravcích, především injekcích a infuzích, a využití parenterálních infuzí při poruchách vnitřního prostředí a k parenterální výživě. Ke zpracování přehledu budou využity současné dostupné literární informace shrnuté v relevantních učebnicích, monografiích a odborných článcích.

4 Úvod

Farmaceutická technologie se zabývá úpravou léčivých látek do vhodných aplikačních forem, jejichž počet se díky moderním technologickým postupům stále rozšiřuje. Parenterální přípravky, jako tradiční lékové formy, stále představují nenahraditelnou skupinu aplikačních forem léků. Jsou to sterilní přípravky určené k podání do lidského těla injekcí, infuzí nebo implantací. Tato forma může být bolestivá a nepohodlná v porovnání s perorálním podáním, ale zároveň je to jeden z nejúčinnějších způsobů aplikace léčiv, protože účinek zde nastupuje rychle, čehož se využívá při křečích, bolesti, šoku nebo zástavě srdce. Užívají se, pokud nelze léčivo podat perorálně z důvodu pacientovy intolerance, nestability léčiva nebo pokud se léčivo špatně vstřebává. Další výhodou je možnost aplikace v bezvědomí a při stavech po operaci trávicího ústrojí.

V posledních letech se parenterální lékové formy, zvláště intravenózní formy těší zvýšenému užívání. S vývojem technologií se parenterální terapie začíná používat mimo nemocnici a klinickou praxi. Stále více přibývá pacientů, kteří jsou schopni si tuto lékovou formu aplikovat doma i na pracovišti.

Mnoho důležitých léčivých látek je k dispozici jen jako parenterální lékové formy, protože jinak jsou inaktivovány v gastrointestinálním traktu. Příkladem je inzulin, některá cefalosporinová antibiotika, adrenalin, heparin, peptidy a proteiny. Některé léčivé látky, jako lidokain-hydrochlorid a mnoho protinádorových léčiv se užívají parenterálně, i když nelze vyloučit ani perorální podání.

Práce pojednává formou rešerše o typech parenterálních přípravků, způsobu aplikace, pomocných látkách, lékopisných požadavcích, využití infuzí, výrobě a obalech.

Vzhledem k tomu, že řada informací o požadavcích na parenterální přípravky, hodnocení jejich kvality, výrobní podmínky a metody určení osmotické koncentrace byla již dříve podrobně zpracována v jiných diplomových nebo rigorózních pracích, věnuje se tato rešeršní diplomová práce přednostně vlastnostem a použití parenterálních přípravků.

5 Parenterální přípravky

Rozlišuje se několik typů parenterálních přípravků. Kromě injekcí a infuzí to jsou koncentráty pro injekce nebo infuze, které se před aplikací zředí předepsaným objemem sterilního rozpouštědla a poskytují tak ve výsledku injekce a infuze.¹

Prášky pro injekce a infuze jsou naplněné do konečných obalů, injekčních lékovek, ve kterých po přidání rozpouštědla a protřepání vytvářejí roztok nebo homogenní suspenzi. Prášky na přípravu bývají často lyofilizáty, tuhé látky získané vysoušením roztoků mrazovou sublimací. Gely pro injekce jsou sterilní gely k přímé aplikaci, viskozita zajišťuje řízené uvolňování léčivé látky v místě podání. Implantáty jsou jednodávkové, pevné přípravky vhodného tvaru a velikosti pro dlouhodobé uvolňování léčivé látky, které se umísťují pod kůži nebo do tkáně. Patří do skupiny depotních přípravků. Po uplynutí funkční doby se musí vyjmout, pokud skelet netvoří biodegradovatelné produkty. Příkladem je kontracepce, suplementace hormonů nebo přívod cytostatik.^{1, 2, 3}

5.1 Typy parenterálních přípravků

Mezi nejčastější parenterální přípravky patří injekce a infuze.

Injekce jsou nejběžnější parenterální lékové formy. Jsou to sterilní roztoky, emulze (typ o/v) nebo suspenze o malých objemech, které se aplikují injekční jehlou. Celkové podané množství je menší než 100 ml. Vícedávkové injekce obsahují vhodnou protimikrobní přísadu, kromě případu, kdy samotná léčivá látka má protimikrobní účinek. Protimikrobní látka se nesmí přidávat, když objem v jednotlivé dávce je větší než 15 ml, přípravek je podáván intracisternálně, epidurálně, intrahekálně nebo jinou cestou, při níž by se dostal do styku s mozkomíšním mokem, nebo při podání intra- a retrokulárním. Tyto přípravky jsou vždy v jednodávkových obalech.^{1, 2}

Infuzní přípravky jsou určeny k podávání větších objemů tekutin intravenózní cestou. Na rozdíl od injekcí je jejich objem více než 100 ml a tím pádem je jejich aplikace delší, zpravidla trvá několik hodin i dnů. Infuze neobsahují žádné protimikrobní látky. Podle složení se rozlišují roztoky elektrolytů, roztoky pro peritoneální dialýzu, parenterální výživu, koloidní roztoky plasmaexpanderů a mikroheterogenní emulze

olejů. Infuze slouží k úpravě objemu a složení tělesných tekutin, k parenterální výživě a jako vehikula pro aplikaci léčiv. Jsou na ně kladena přísnější kritéria, protože vpravujeme do organismu mnohem větší množství kapaliny.^{1, 2}

5.2 Způsoby parenterální aplikace

Jedním ze způsobů parenterálního podání je subkutánní aplikace (podkožní, s.c.). Tyto injekce se obvykle podávají v objemu 1 ml ve formě vodného roztoku. Je potřeba dbát na to, aby jehla nezasahovala do krevního řečiště.²

Je důležité zvolit místo podání, protože může ovlivnit účinnost léku. Nejčastější místa aplikace jsou paže, stehna a břicho. Požaduje-li se denní či časté podávání, musí se místa vpichu průběžně měnit nebo střídat, protože může vzniknout lipodystrofie, což je ztráta tuku v místě podání.⁴ Je to zejména u pacientů s diabetem, kteří si sami aplikují inzulín.

Účinek se dostavuje za 10-20 minut, což je v porovnání s ostatním způsobem podání pomalejší. Celková absorpce léčiva může být také menší ve srovnání s intramuskulární nebo intravenózní aplikací. Místo vpichu lze po podání masírovat, aby se usnadnila resorbce léčiva, ale u některých léčiv je to nevhodné, například u nízkomolekulárních heparinů.⁵ Rychlost vstřebání, je také ovlivněna hloubkou vpichu a podkožní tloušťkou. Roztoky elektrolytů nebo glukosa se mohou aplikovat subkutánně v množství 250 - 1000 ml. Tato technika se nazývá hypodermoklýza. Používá se, pokud jsou nedostupné žíly. Ale její nevýhodou je nebezpečí podráždění tkáně.⁴

Pokud se při běžném způsobu subkutánního podání dráždí podkožní tkáň, je dobré zvolit intramuskulární podání, tedy do svalu. V rychlosti nástupu systémového účinku je tento způsob aplikace na druhém místě, od 5 do 10 minut. Touto cestou lze podat většinu léčiv. Injekce jsou podávány do příčně pruhovaných svalových vláken. Hlavní oblastí jsou hýžděové svaly nebo deltový sval. Obvyklé objemy injekce jsou v rozmezí 0,5 - 2 ml ve formě roztoku, emulze (o/v, v/o) a suspenze. Opět je důležité zajistit, aby jehla nezasahovala do cévního řečiště. Hlavní problémy, které vyplývají z intramuskulárního podání, je poškození svalu, což ale bývá většinou v důsledku špatné techniky podání.²

Intramuskulárně podávaná léčiva obvykle tvoří depo ve svalové hmotě, ze které se pomalu vstřebává. Maximální koncentrace léčiva v krevním oběhu je většinou pozorována od 1 do 2 hodin od podání. Faktory, které ovlivňují rychlost uvolňování léku z depa, jsou velikost částic léčiva a jeho koncentrace, kompaktnost depa, charakter rozpouštědla nebo vehikula, objem injekce, tonicita a také reologické vlastnosti.

K podání i.m. nebo s.c. jsou někdy používány injekce bez jehel, tzv. injektory (needleless injector system).⁴ Léčivo je poháněno tlakem z lahve se stlačeným oxidem uhličitým přes otvor, tvořící tenký proud tekutiny, která proniká do pokožky. Hloubka průniku je určena podle velikosti otvoru. Výhodou bezjehlového podání je nižší bolest, snížení rizika sekundární infekce a vyšší adherence pacientů k tomuto způsobu aplikace. Protože se jedná o specifické podání léku, tak to pro pacienta znamená vyšší náklady.

Při intravenózním (nitrožilním, i.v.) způsobu podání je léčivo aplikováno přímo do žíly, aby bylo dosaženo velmi rychlého nástupu účinku, tedy 30-60 vteřin. Je podáváno v objemech 1-1000 ml. Léčivo se vyskytuje ve formě roztoku, kontraindikováno je ve formě suspenzí, emulzí a olejových roztoků. Výjimkou jsou parenterální emulze s hydrofilní vnější fází, které se používají pro parenterální výživu.²

Tento způsob aplikace poskytuje maximální dostupnost a jistotu, že se léčivo dostane na místo působení. Nicméně, problémem je, že vzhledem k rychlému působení je ve většině případů velmi obtížné, ne-li nemožné podat antidotum. Trvání účinku je závislé na počáteční dávce, distribuci, metabolismu a eliminačních schopnostech léčiva. U většiny léčiv je biologický poločas nezávislý na počáteční dávce, jde tedy o kinetiku 1. řádu.⁴ Léčiva s krátkým poločasem se podávají kontinuální odkapávací infuzí. Pro intravenózní podání jsou nejvíce používány žíly na předloktí (vena metacarpeae, cephalica, basilica). Nevhodné jsou žíly na dolních končetinách nebo tuhé sklerotické žíly.⁴ Některá léčiva lze podat pouze intravenózně.

Existují i další způsoby parenterálního podání, která se však užívají omezeně.

Intraarteriální podání zahrnuje podání léčiva do tepny (jaterní, krční), kde by měl být obsah léčiva co nejmenší. Vzhledem k rychlému průtoku krve v tepně je pravděpodobné, že léčivo bude rozptýleno v celém krevním systému. Tato aplikace

je bolestivá a technické provedení obtížné. Používají se při cílené aplikaci cytostatik, protože tepenná krev směřuje k nádoru.

Epidurální podání je do prostoru míšních obalů, resp. páteřního kanálu. Využívá se k tlumení porodních bolestí nebo při chirurgických výkonech v podobě epidurální anestezie. Intradermální způsob zahrnuje podání do kůže, mezi dermis a hypodermis. Je to vhodné jen pro velmi malé objemy (0,1 ml), např. diagnostické testy na alergii a imunitu. Intrakardiální podání do srdečního svalu je výjimečný způsob přívodu léčiva, vyhrazeným situacím přímého ohrožení života. Intraperitoneální znamená do podbřišní dutiny. Používá se u malých dětí s nedostupnou žilou.³

5.3 Pomocné látky v parenterálních přípravcích

Pro zajištění bezpečné a účinné parenterální lékové formy jsou k přípravkům přidávány pomocné látky.⁶ Jejich volba závisí na způsobu podání, terapeutickém požadavku (okamžité nebo prodloužené uvolňování) a objemu přípravku.^{4,7}

Používají se antioxidanty, protimikrobní látky, pufrы, chelatační činidla, inertní plyny, solubilizátory a ochranné látky. V přípravcích musí mít každá pomocná látka jasný účel a funkci.^{3, 8, 9, 10, 11, 12, 13}

5.3.1 Rozpouštědla (vehikula)

Základem parenterálních přípravků je rozpouštědlo (vehikulum), které ovlivňuje rozpustnost léčivé látky.⁷

5.3.1.1 Hydrofilní rozpouštědla

Z hydrofilních rozpouštědel se používá především voda na injekci (Aqua pro injectione), což je redestilovaná voda nebo voda zbavená minerálů a posléze destilovaná. Je to nejvíce rozšířené vehikulum pro parenterální léčivé přípravky a je vhodná pro všechny způsoby aplikace. Může být volná (nerozplněná) nebo rozplněná ve vhodných obalech.

Nejběžnější způsob přípravy je destilace vody, která musí dle vyhlášky ministerstva zdravotnictví splňovat požadavky na pitnou vodu nebo na vodu čištěnou. Jde o jedinou možnou přípravu povolenou Evropským lékopisem. Části destilačních

přístrojů, které přicházejí do styku s vodou, musí být z neutrálního skla, křemene nebo vhodného kovu. Destilační zařízení musí být vybaveno výkonným zařízením pro chytání unášených kapiček. První část destilátu získaná na počátku destilace se odstraní a pak se destilát shromažďuje. Anorganické složky jsou odstraněny destilací, reverzní osmózou, deionizací nebo kombinací těchto procesů. Používají se hloubkové filtry. Reverzní osmóza je proces, kdy molekuly vody pronikají přes polopropustnou membránu do roztoku, zatímco rozpuštěné soli a nízkomolekulární složky zachycuje. Využívá se osmotického tlaku, který odpovídá ustálenému rozdílu hladin na obou stranách membrány. Tradiční destilace je energeticky nevýhodná z důvodu velké spotřeby energie na fázovou změnu a velké spotřeby vody na chlazení. Během výroby a skladování se monitoruje celkový počet živých aerobních mikroorganismů. Za normálních podmínek je vhodný akční limit 10 mikroorganismů na 100 ml. Stanovuje se filtrací přes membránu o velikosti pórů ne větších než 0,45 μm za použití agarové půdy.¹⁴

U nerozplněné vody na injekci se stanovuje konduktivita (vodivost), která se v 1. stupni změří za současného zaznamenávání teploty. Pokud není stanovená konduktivita vyšší než hodnota v lékopise, vyhovuje zkoušená voda požadavkům zkoušky. Při 20°C může být maximálně 1,1 $\mu\text{S/cm}$. V opačném případě se postupuje dále ve 2. stupni, kdy se vzorek začne intenzivně třepat za sledování konduktivity. Pokud je její hodnota vyšší než 2,1 $\mu\text{S/cm}$, postupuje se do 3. stupně. Ke vzorku se přidá chlorid draselný a změří se hodnota pH s přesností na 0,1 jednotky pH. Za použití lékopisné tabulky se určí limit konduktivity při naměřeném pH. Zkoušená voda nevyhovuje, jestliže naměřená konduktivita je vyšší než odpovídá pH nebo hodnota pH je mimo rozmezí 5,0 – 7,0.¹⁴

Dále se sledují testy chemické čistoty, tedy obsah dusičnanů, hliníku a bakteriálních endotoxinů. Zde je možné akceptovat maximálně 0,25 m.j. v 1 ml.^{1,14} Celkový organický uhlík je max. 0.5 mg/l. K zabránění mikrobiálního růstu musí být Aqua pro injectione uskladněna při 5° nebo od 60° do 90°C.

Aqua pro injectione rozplněná musí být uzavřená v obalech a sterilizována teplem za podmínek, které zajistí, aby vyhovovala zkoušce na bakteriální endotoxiny. Každý obal obsahuje dostatečné množství zkoušené látky, které umožní, aby mohl být odebrán jmenovitý objem. Sleduje se také konduktivita. U obalů s objemem pod 10

ml je požadavek maximálně 25 $\mu\text{S}/\text{cm}$, pro obaly nad 10 ml je konduktivita nejvýše 5 $\mu\text{S}/\text{cm}$.¹⁴

Řada léčivých látek je ve vodě omezeně rozpustná. Pro zvýšení jejich rozpustnosti je vhodné využití tzv. kosolvatace^{15, 16}. Kosolventy jsou směsi mísitelných rozpouštědel mírně odlišné polarity, které jsou schopny narušit vazby vody. Jsou používány k usnadnění rozpouštění ve vodě obtížně rozpustných léčiv, především slabých elektrolytů a neelektrolytů. Nejčastějším mechanismem je ovlivnění mezipovrchového napětí a dielektrické konstanty. Mezi nejpoužívanější kosolventy patří ethanol o různých koncentracích (99,5%, 96%, 85%, 60%), glycerol 85%, propylenglykol nebo kapalné makrogoly.¹⁵ Výsledná směs s vodou má vyšší rozpouštěcí schopnost, než je součet dílčích rozpustností v jednotlivých složkách směsi. Kosolventy se přidávají jenom k injekcím. U infuzí nejsou potřeba, protože neobsahují farmakologicky účinnou léčivou látku a také proto, že jejich použití je omezeno velkým aplikovaným objemem infuze.

5.3.1.2 Lipofilní rozpouštědla

Lipofilní rozpouštědla se používají, pokud je léčivo nerozpustné ve vodě nebo pokud je náchylné k hydrolýze. Vybrané rozpouštědlo musí být netoxické a nedráždivé. Stejně jako voda, nesmí způsobovat farmakologický účinek ani nesmí nepříznivě ovlivnit účinek léčivé látky.⁷

Z nevodných rozpouštědel se používají sterilní rostlinné oleje. Jsou to triacylglyceroly vyšších alifatických kyselin. Příkladem je bavlníkový, sezamový nebo kukuřičný olej. Jsou dostatečně stabilní, bez chuti a bez zápachu. Mohou však u některých pacientů způsobovat dráždivost a alergickou reakci. Tekutost rostlinných olejů obecně závisí na podílu nasycených (kyselina stearová) a nenasycených (kyselina olejová) mastných kyselin. Nejvíce preferován je sezamový olej z důvodu velmi dobré stability.^{4, 7}

Oleje, které lze použít jako rozpouštědlo, musí splňovat lékopisné požadavky jodového čísla a čísla zmýdelnění. Nesmí obsahovat minerální oleje ani parafin, protože tyto složky nejsou absorbovány tělesnými tkáněmi. Ve většině případů jsou oleje podávány intramuskulárně, nikdy nesmí být podány intravenózně.⁷

Druhým typem lipofilních rozpouštědel jsou estery mastných kyselin, isopropylmyristát a ethyloléat, který se používá pro rozpuštění testosteronu nebo kalciferolu.⁴ Je méně viskózní než oleje, proto vhodný pro intramuskulární injekce. Jako kosolvent se přidává benzylbenzoát. Oleje se používají jako vehikula zejména pro některé hormony (progesteron, testosteron, deoxykortikosteron) a vitamínové přípravky (vitamin E, K).¹⁷

Tabulka 1: Vlastnosti rozpouštědel pro parenterální přípravky^{17, 18}

Kosolvent	Dielektrická konstanta (ϵ) při 25°C	Povrchové napětí (mN/m)
Voda	78,5	72,58
Glycerol	42,5	63,4
<i>N,N</i> -Dimethylacetamid	37,8	7,32
Propylenglykol	32,0	19,74
Ethanol	24,3	22,32
Polyethylenglykol 400	13,6	18,62

5.3.2 Izotonizační přísady

Izotonizační přísady upravují tonicitu přípravku a tím snižují bolestivost po aplikaci, ke které by docházelo při vyrovnávání osmotických tlaků neizotonizovaného přípravku a vnitřního prostředí organismu. Výrazně nepříjemné jsou pocity při aplikaci tzv. hypotonického roztoku, proto se tyto roztoky izotonizují.¹⁰

Běžné přísady jsou chlorid sodný (0,9%), glukosa (4-5%), mannitol, propylenglykol nebo glycerol. Nevhodné jsou draselné soli, protože jejich vlivem dochází ke změnám na EKG a poruše vedení vzruchu.

5.3.3 Protimikrobní látky

Protimikrobní látky brání sekundární kontaminaci, nikoliv kompenzaci chybné přípravy, protože excipienty jsou často vhodnou půdou pro mikroby. Jejich úkolem je zabránit množení a růstu mikroorganismů, které působí změny ve složení léku.¹³

Používají se u vícedávkových injekcí a u jednodávkových, které jsou vyrobeny aseptickým postupem bez závěrečné sterilizace. K injekcím se nepřidávají, pokud objem v jednotlivé dávce je vyšší než 15 ml a pokud je podáván cestami, kde z lékařských důvodů není protimikrobní látka přijatelná, např. při aplikaci epidurální, intrathekální nebo jinou cestou, při níž se injekce dostane do styku s mozkomíšním mokem. U jednodávkových injekcí se závěrečnou sterilizací se rovněž nepřidávají.

Ideální protimikrobní látka by měla být efektivní při nízkých koncentracích proti široké škále mikroorganismů (G-, G+ bakterie, plísně, kvasinky), chemicky stabilní, kompatibilní s velkým spektrem léčiv a pomocných látek a nereaktivní s obalem. Protimikrobní látka je účinná tehdy, jestliže koncentrace jejího rozpuštěného podílu odpovídá alespoň minimální inhibiční koncentraci (MIC). Sledování MIC je významnou částí dokumentace o bezpečnosti a stálosti přípravku. Také je důležitá optimální hodnota pH. Aktuální acidita prostředí je významným faktorem u disociujících látek. Nejvýhodnější je pH, při kterém je největší podíl protimikrobní látky přítomný v nedisociované formě, protože jen tehdy může penetrovat buněčnou membránou.³

Nejpoužívanější protimikrobní látky jsou benzylalkohol (1-2%), chlorbutanol (0,3-0,5%), chlorkresol (0,1-0,3%), methylparaben (0,2%), fenol (0,25-5%), fenoxylethanol (1%), propylparaben (0,2%) a thiomersal (0,002-0,01%). V uvedené optimální koncentraci mají baktericidní účinek s přijatelnou dráždivostí.⁹

Protože mikroorganismy mají různou citlivost k jednotlivým protimikrobním látkám, pro zvýšení ochrany přípravku proti kontaminaci se různě kombinují. Tyto směsi pak mají širší spektrum účinku a díky synergismu umožňují snížit celkovou koncentraci protimikrobních látek.¹³

V léčivech, která mají charakter peptidů a proteinů, jsou velmi častými protimikrobními látkami fenol a benzylalkohol. V menším množství se používá *m*-kresol, chlorbutanol a thiomersal.⁹

Fenol má bakteriostatickou aktivitu proti mykobakteriím, kvasinkám a virům. Vodné roztoky fenolu jsou stabilní, mohou být sterilizovány suchým teplem nebo autoklávem a měly by být udržovány v nádobách, které jsou chráněny před světlem. Fenol je neslučitelný s albuminem a želatinou. Vzhledem k nízkým koncentracím fenolu v parenterálních přípravcích, je nízká pravděpodobnost nežádoucích reakcí.

Intravenózní aplikace fenolu by neměla přesáhnout množství 50 mg za 10 hodin.⁹

Benzylalkohol je účinný proti většině G+ bakteriím, kvasinkám a plísním, ale méně účinný je proti G- bakteriím. Jeho optimální antimikrobiální aktivita je při pH menším než 5. Může být skladován ve skleněných nebo kovových nádobách nebo v polypropylenových nádobách potažených teflonem nebo jinými interními fluorovanými polymery. Teflon překrytý jiným povrchem, například kaučukem, je také účinný proti adsorpci benzylalkoholu.⁹

M-kresol je účinný proti G+ bakteriím. Má nejvyšší antibakteriální aktivitu v kyselém prostředí a měl by být skladován v uzavřené nádobě, na chladném a suchém místě, chráněné před světlem. U inzulínů se *m*-kresol používá jako jediná protimikrobní látka.⁹

Tabulka 2: Příklady protimikrobních látek u inzulínových injekcí^{9, 19}

Název	Protimikrobní látka	Koncentrace (%)
Inzulín lisprum inj. HUMALOG	<i>m</i> -kresol	0,315
Inzulín glargin inj. LANTUS	<i>m</i> -kresol	0,27
Inzulín aspart inj. NOVORAPID PENFILL	<i>m</i> -kresol, fenol	0,172; 0,15
Inzulín glulisin inj. APIDRA	<i>m</i> -kresol	0,315
Inzulín humánní biosynt. HUMULIN R Cartridge	<i>m</i> -kresol	0,25

Vakcíny se vyskytují ve výrazně menším počtu než peptidy nebo proteiny. Jako protimikrobní látka je nejvíce používán fenoxylethanol. Je to derivát fenolu a je účinný proti G- bakteriím a *Pseudomonas aeruginosa*. Jeho antimikrobiální aktivita je vyšší, pokud se vyskytuje v kombinaci s parabeny. Vodné roztoky jsou stabilní a lze je sterilizovat v autoklávu. Příkladem využití je Engerix-B nebo Havrix proti hepatitidě.⁹

U léčiv s malými molekulami se nejvíce používá benzylalkohol nebo kombinace methylparabenu a propylparabenu. V menším množství pak chlorbutanol a fenol.

Parabeny jsou estery kyseliny benzoové. Vzhledem k nízké rozpustnosti se sodné soli parabenů využívají v závěrečných lékových formách. Mají široké spektrum antimikrobiální aktivity v pH rozmezí 4 – 8 a jejich efektivitu lze zlepšit přidáním pomocných látek, jako je propylenglykol, fenylethylalkohol a kyselina edetová.⁹ Vodné roztoky parabenů jsou stabilní v pH 3 – 6 a jsou hydrolyzovány nad pH 8. Mohou reagovat s cukry a alkoholovými cukry. Při užívání parabenů hrozí hypersenzitivita.

Tabulka 3: Příklady protimikrobních látek v injekčních přípravcích^{9, 19}

Přípravek	Účinná látka	Protimikrobní látka	Koncentrace (%)
ONDANSETRON KABI	Ondansetron HCl	Methyl-, Propylparaben	0,12; 0,015
HALOPERIDOL RICHTER	Haloperidol	Benzylalkohol	1,2
IMOVAX POLIO	Streptomycin sulfát	Fenol	0,25
CLEXANE	Enoxaparin sodný	Benzylalkohol	1,5
DEPO-MEDROL	Methylprednisolon acetát	Benzylalkohol	0,9
NALBUFIN OrPha	Nalbufin HCl	Methyl-, Propylparaben	0,2 (9:1)
ANEXATE	Flumanezil	Methyl-, Propylparaben	0,18; 0,02

5.3.4 Antioxidanty

Léčiva obsahující funkční skupiny, jako fenoly nebo thioethery, budou podléhat oxidační degradaci. Adrenalin, noradrenalin, dobutamin, dopamin, morfin, kyselina askorbová jsou příklady malých molekul léčiv, které budou oxidovat v roztoku. Aminokyseliny jako je methionin, cystein, histidin, tryptofan a tyrosin jsou rovněž citlivé k oxidaci. Vnější vlivy prostředí, které oxidaci podporují, zahrnují přítomnost rozpuštěného kyslíku v roztoku, světlo, vysokou teplotu, nízkou hodnotu pH a přítomnost kovových iontů.⁸

Pro minimalizaci oxidační degradace se vyžaduje kombinace různých přístupů. Je to příprava a balení v nízkých teplotách, používání chelatačních činidel, aby se eliminovalo množství kovů nebo ochrana před světlem. Dále je důležité použít při

výrobě místo kyslíku dusík nebo jiný vhodný inertní plyn (argon), stejně jako použít takový obal, který zabraňuje přístupu kyslíku během distribuce a skladování. Přípravek by měl mít co nejnižší možnou hodnotu pH při zachování rozpustnosti a celkové stability.^{8, 12}

Antioxidanty jsou pomocné látky, které snižují pravděpodobnost vzniku kyslíkových radikálů nebo je převádějí do méně reaktivních stavů. Principem účinku je, že se oxidují dříve než léčivá látka. Úlohou je zabránit průběhu již prvních fází oxidačních reakcí, to znamená před vznikem degradačních produktů. Později je jejich použití málo účinné.¹²

Výběr efektivního antioxidantu je jedno z několika opatření, které musí být praktikováno na ochranu proti oxidaci. Antioxidant zasahuje do procesu oxidace jen tehdy, když je rozpuštěný. Z toho vyplývá, že je třeba rozlišovat antioxidanty rozpustné ve vodě a v olejích.¹²

Hydrofilní antioxidanty ve vodných roztocích inhibují oxidaci léčivých látek. Jde o sloučeniny, které mají nižší redukční potenciál než látka, kterou mají chránit. Antioxidant zde působí jako donor protonů, tj. jako redukční činidlo. Rychlost oxidace ovlivňuje pH. Např. morfin ve vodném roztoku podléhá oxidační degradaci v závislosti na pH. Rychlost je malá a konstantní při pH v oblasti 2 – 5, je-li morfin v protonované formě. Nad pH 5 je ale oxidace intenzivnější a odpovídá vzestupu hodnoty pH.³

Hydrofilními antioxidanty jsou kyselina askorbová (0,05% siřičitan sodný (0,2%), disiřičitan sodný (0,15%) nebo hydrogensiřičitan sodný (0,2%). Siřičitany jsou vhodné pro alkalické, disiřičitany pro kyselé prostředí. Kyselina askorbová se sama působením kyslíku rozkládá na barevné produkty.³

Z lipofilních látek, které se znehodnocují oxidací, tvoří velkou skupinu látky obsahující dvojné vazby. Jsou to především tuk z ovčí vlny, rostlinné oleje, včelí vosk a jiné. K jejich ochraně se používají lipofilní antioxidanty, např. tokoferoly (0,5%), butylhydroxyanizol (0,02%) a butylhydroxytoluen (0,02%).⁴

Účinek antioxidantů se zvyšuje jejich kombinováním se synergisty, což jsou látky, které způsobují, že antioxidanty mají účinek při nižší koncentraci, než když se použijí samotné. Synergicky působí látky, které rozkládají vznikající peroxidy nebo

váží do komplexu stopy kovů. Používají se kyselina citronová, kyselina edetová, edetan disodný nebo aminokyseliny (glycin, cystein, tryptofan).³

Chelatační činidla mají nezanedbatelnou roli v inhibici oxidačních procesů. Tím, že pevně váží stopy kovových iontů, zabraňují katalytickému působení a také případným interakcím mezi těmito ionty a dalšími složkami přípravku. Zároveň jim znemožňují vystupovat v roli biogenních prvků pro některé mikroorganismy. Vytvářejí chelátové komplexy (cheláty) s kovy jako je měď, železo, zinek, které obecně katalizují oxidaci léčiv. Nejdůležitější a téměř výhradně užívané činidlo je edetan disodný (EDTA), i když chelátotvorné schopnosti mají i další látky jako kyselina citronová a vinná.³

5.3.5 Úprava pH

Je známo, že rozpustnost a stabilita léčiva je funkcí pH. I když se pH změní o pouhých 0,1, má to vliv na stabilitu a rozpustnost léčiva.⁸ Pro slabé elektrolyty je běžné, že tvoří v grafu křivku ve tvaru V a cílem je určit hodnotu pH, kde je léčivo nejstabilnější. Je typické, že největší stabilita znamená i nejmenší rozpustnost.¹¹

Vliv pH na rozpustnost se charakteristicky projevuje u slabých kyselin, zásad a jejich solí. Neiontové organické sloučeniny s hydrofobními strukturními skupinami jsou ve vodě velmi málo rozpustné. Do struktury molekul řady léčiv se proto kyselé a ještě častěji zásadité funkční skupiny cíleně zavádějí, aby bylo možné připravit z daného léčiva jeho sůl či iontovou sloučeninu, která je ve vodě mnohem rozpustnější. Z léčiv kyselého charakteru se zpravidla připravují sodné soli a ze zásaditých léčiv chloridy; tím se molekula kyselého léčiva přemění na aniont a zásaditého léčiva na kationt. Skutečný poměr mezi koncentrací málo rozpustné neiontové formy a rozpustné iontové formy léčiva závisí v důsledku působení disociace a hydrolýzy na aktuální aciditě neboli pH výsledného roztoku.¹⁰

Izoacidní parenterália, která mají fyziologické pH 7,4, by se měla zdát jako ideální pro použití, ovšem jejich stabilita je příliš nízká. Přísada euacidního pufru je kompromisem mezi izoacidním pH tělních tekutin a optimálním pH pro stabilitu roztoku léčivé látky. Euacidní parenterália mají rozmezí pH 3 – 10 a mírně dráždí při aplikaci, ale mají výhodu, že jsou stabilní při skladování a sterilizaci teplem. Jsou

vhodné k intravenozní aplikaci. pH pod hodnotou 3 má za následek bolestivou aplikaci, pH nad 10 je zase spojeno s rizikem nekrosy.⁸

Pufry, též tlumivé roztoky, jsou schopné udržovat stabilní pH a zabránit jeho změnám. Pufry jsou obvykle směsí slabých kyselin a jejich solí nebo směsí slabých bází a jejich solí. Nejčastěji se k úpravě pH používá citronanový, octanový a fosforečnanový pufr (Tabulka 4). V případě monoklonálních protilátek jsou obzvláště účinné aminokyseliny na bázi pufrů (Tabulka 6). Jak již bylo zmíněno, přísada tlumivého roztoku ovlivňuje rozpustnost a biodostupnost léčiva, na druhé straně ale také osmotický tlak.¹¹

Tabulka 4: Výběr pufrů pro specifické hodnoty pH¹¹

Pufr	Rozmezí pH
Kyselina chlorovodíková	1 – 3
Citrátové	2,5 – 6,5
Octanové	3,6 – 5,6
Fosfátové	6 – 8
Hydrogenuhličitan sodný	8 – 9
Uhličitan sodný, Hydrogenuhličitan sodný	9 – 11
Hydroxid sodný	11– 13

Tabulka 5: Nejčastěji užívané pufrы v parenterálních ⁸

Pufr	pKa	Rozmezí pH
Kyselina mléčná	3,0	2,0 – 4,0
Kyselina vinná	3,0; 4,2	2,0 – 5,3
Kyselina glutamová	2,1; 4,3; 9,7	2,0 – 5,3
Kyselina jablečná	3,4; 5,1	2,5 – 5,0
Kyselina citronová	3,1; 4,8; 5,2	2,5 – 6,0
Kyselina glukonová	3,6	2,6 – 4,6
Kyselina benzoová	4,2	3,2 – 5,2
Kyselina jantarová	4,2; 5,6	3,2 – 6,6
Kyselina octová	4,8	3,5 – 5,7
Histidin	1,8; 6,1; 9,2	5,5 – 7,4
Kyselina fosforečná	2,1; 7,2; 12,7	6,8 – 8,2
Glycin	2,4; 9,8	6,5 – 7,5
Diethanolamin	8,0	8,0 – 10,0
Kyselina uhličitá	6,4; 10,3	5,0; 11,0

Tabulka 6: Disociační konstanty aminokyselin používaných jako pufrы ⁸

Aminokyselina	Karboxylová kyselina	Amino-skupina	Postranní řetězec
Alanin	2,35	9,87	-
Arginin	2,01	9,04	12,48
Kyselina asparagová	2,10	9,82	3,86
Cystein	2,05	10,25	8,00
Glycin	2,35	9,78	-
Histidin	1,77	9,18	6,10
Lysin	2,18	8,95	10,53

Volba pH je základním principem snížení hydrolytických rozkladných reakcí. Hydrolyza je reakce mezi molekulami vody a léčiva, která vede ke ztrátě stability a účinnosti. Minimalizace hydrolytické nestability léčiv, obzvláště proteinů a peptidů, což jsou nejvíce náchylná parenterální léčiva, může být dosaženo prostřednictvím jednoho nebo více přístupů. Může se optimalizovat sekvence aminokyselin, kdy se odstraní nestabilní aminokyseliny, nebo lze vložit takovou, která stericky brání deamidaci, pokud to nemá vliv na účinnost, toxicitu nebo kvalitu.⁸ Také se může formulovat optimální pH roztoku. Obecně se doporučuje rozmezí 3,0 – 5,0.⁸ Studium závislosti deamidace aminokyselin lidského růstového faktor na pH však bylo jako optimální zjištěno pH 6.²⁰

Dalším řešením je optimalizovat vliv iontové síly přidaných elektrolytů na stabilitu pomocí empirických postupů. Iontová síla je měřítkem intenzity elektrického pole v roztoku. Závisí na celkové koncentraci iontů a mocenství každého iontu. Např. hodnota iontové síly u 0,1 M roztoku chloridu sodného je 0,1 ve srovnání se síranem sodným, kdy je iontová síla 0,3, protože síran je 2 valentní iont. Se zvyšující se iontovou silou se snižuje rychlost degradace látek s opačným nábojem a naopak zvyšuje u látek se stejným nábojem.⁸

Je také důležité skladovat léčivo při nízké teplotě, i když to možná bude způsobovat problémy v distribuční činnosti, ale už o mnoho méně, než v předchozích letech.

5.3.6 Ostatní pomocné látky v parenteráliích

Pomocné látky, které se používají ke zlepšení rozpustnosti léčiva, jsou již uvedené pufrы nebo směsi rozpouštědel, které fungují na principu kosolvatace. Existují také nové, modernější způsoby, které využívají zabudování léčiva do cyklodextrinů či lipozomů nebo micelární solubilizaci pomocí povrchově aktivní látky (tenzidu).^{8, 15, 21, 22}

Tenzidy (surfaktanty) jsou amfifilní, povrchově aktivní látky, které slouží k dispergování ve vodě nerozpustného léčiva. Jsou také užívány k prevenci růstu krystalů v suspenzi. Potřebná koncentrace tenzidu se určuje experimentálně a závisí na chemických vlastnostech rozpouštěné látky. K tvorbě micel je potřebné jen relativně malé množství tenzidu, které je dáno kritickou micelární koncentrací. Její

vysoké překročení se může projevit nežádoucí agregací a tím i změnou reologických vlastností roztoku. ¹⁶

Solubilizační schopnost tenzidu roste s délkou jeho hydrofobního řetězce. Určité množství tenzidu umožňuje solubilizaci pouze omezeného množství nerozpustné látky a vyžaduje se maximální aditivní koncentrací. Na tu má vliv zejména teplota, disociační konstanta solubilizované látky, molekulová hmotnost, polarita a hodnota hydrofilně-lipofilní rovnováhy (HLB). Rozpouštění dále závisí na dalších složkách roztoku uplatňujících se při vytváření pH, případně iontové síle. Pokud je léčivá látka nepolární, ukládá se obvykle mezi nepolární části molekul blíže ke středu micely. Látky s amfifilní molekulou se orientují v micely stejně jako molekuly tenzidů a molekuly polárních látek se váží na povrch micely, kde jsou hydrofilní, tedy rovněž polární části molekul solubilizátoru. ¹⁶

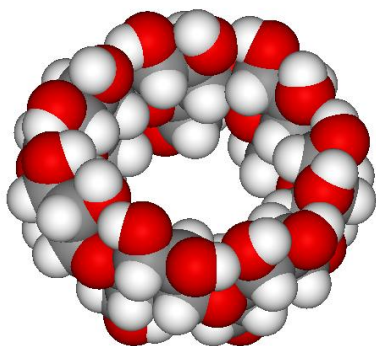
Tenzidy používané jako solubilizátory mají hodnoty HLB 15 a vyšší. Příkladem je polysorbát 80, sorbitan oleát, poloxamery a lecitin. Tenzidy také výrazně snižují mezipovrchové napětí rozpouštědel a tím zlepšují smáčení částic v suspenzích. Adsorbují se na povrchu částic a vytvářejí film, který brání jejich aglomeraci (flokulaci) ¹⁰. Za smáčedla se obvykle považují tenzidy o hodnotě HLB 7-9. ¹⁶

Tabulka 7: Rozpouštědla, kosolventy a tenzidy používané v injekcích ^{19, 22}

Přípravek	Léčivo	Kosolvent	Aplikace
SANDIMUNNE	Cyklosporin	Ethanol	i.v.
ETOPOSID EBEWE	Etoposide	Ethanol, PEG 300, Tween 80, benzylalkohol	i.v.
PROGRAF	Tacrolimus	Cremofor, Ethanol	i.v.
XORUCIN	Doxorubicin	Cremofor, Ethanol	Intravesikálně
SUSTANON	Testosteron	Sezamový olej	i.m.
ELIGARD	Leuprolid acetát	N-methylpyrrolidon	s.c.
FASLODEX	Fulvestrant	Ethanol, benzylbenzoát	i.m.

Moderní cesta k úpravě rozpustnosti léčiva je použití cyklodextrinů a liposomů.^{3, 21}

Cyklodextriny jsou cyklicky spojené oligosacharidy α -D-glukopyranosy, které mají schopnost vytvářet s léčivy inkluzní (uzávěrové) komplexy. Obsahují hydrofobní centrální dutinu a hydrofilní vnější povrch. Rozlišují se α , β , γ cyklodextriny, které se skládají z šesti, sedmi a osmi jednotek glukopyranosy. Jsou schopny tvořit komplexy s mnohými hydrofobními molekulami. Do jejich centrální dutiny se vklíní molekula léčiva, která zůstává chemicky nezměněna. Celý komplex je ale ve vodě podstatně rozpustnější. Pro vstup léčiva je nejdůležitější poměr velikosti molekuly k velikosti dutiny v cyklodextrinu. Léčiva se z komplexu snadno uvolňují.³



Obr 1.: Beta-cyklodextrin²³

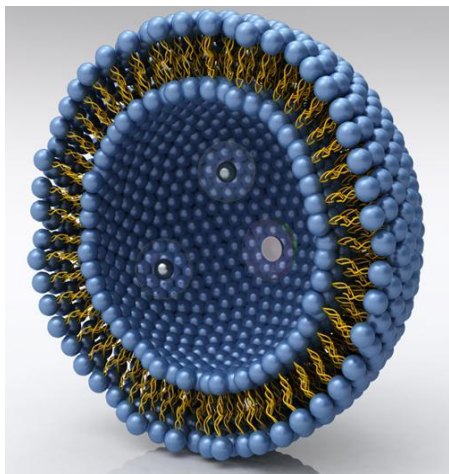
Jsou používány na zvýšení rozpustnosti, zlepšení biologické dostupnosti a stability léčiv s malými molekulami, stejně jako pro léčiva charakteru peptidů a proteinů.⁸

Komplexaci s cyklodextriny lze převést do vodného roztoku i velmi lipofilní léčiva, jako jsou steroidní hormony. Nevýhodou je malá specifčnost, komplexují a solubilizují se i nežádoucí látky.³

Příkladem parenterálních cyklodextrinů je hydroxylpropyl- β -cyklodextrin, který se distribuuje pod názvem „Encapsin“ a sulfobutylether- β -cyklodextrin, který je znám jako „Captisol“⁸

Lipozomy jsou uzavřené kulovité váčky složené z vnější fosfolipidové dvojvrstvy a vnitřního vodného jádra. Stěna lipozomů je tvořena jednou nebo více vrstvami lipidových membrán, jejichž základní součástí je fosfatidylcholin (lecitin). Další druhy fosfolipidů jsou fosfatidylglycerol, fosfatidylethanolamin a sfingomyelin.²¹

Rozeznávají se malé a velké unilamelární vezikuly, velké multilamelární a oligolamelární vezikuly.²¹



Obr 2.: Lipozom²⁴

Molekuly léčiva se mohou dle své rozpustnosti vnést do vodného nebo lipidového kompartmentu. Lipozomy tedy zvyšují rozpustnost léčiva, zlepšují biodostupnost a časový profil uvolňování. Umožňují cílenou distribuci léčiv do postižené tkáně (targeting).¹⁰ Směřování léčiv do příslušných cílových struktur znamená efektivnější léčbu za současného snížení rizika nežádoucích reakcí.²¹

Lipozomální přípravky díky výhodným fyzikálně-chemickým vlastnostem zajišťují vysokou účinnost léčiva. Množství enkapsulovaného léčiva a rychlost jeho uvolňování z lipozomů se řídí lipofilitou léčiva a velikostí jeho molekuly. Hydrofilní léčiva musí před uvolněním z lipozomu penetrovat přes lipidové dvojvrstvy, proto je rychlost penetrace z vnitřního prostoru membránami určujícím faktorem depotního účinku u přípravků s prodlouženým uvolňováním. Lipozomy složené pouze z fosfolipidů jsou po intravenózní aplikaci velmi rychle vychytány makrofágy. Rychlé mizení lipozomů z cirkulace je způsobeno tím, že na povrch se adsorbují sérové proteiny, které jsou rozpoznány imunitními buňkami jako cizorodé. Negativní roli hraje rovněž výměna fosfolipidů v řečišti za plasmatické lipoproteiny, čímž dochází k destabilizaci lipozomů. Přísada cholesterolu při výrobě zvyšuje jejich stabilitu.²¹

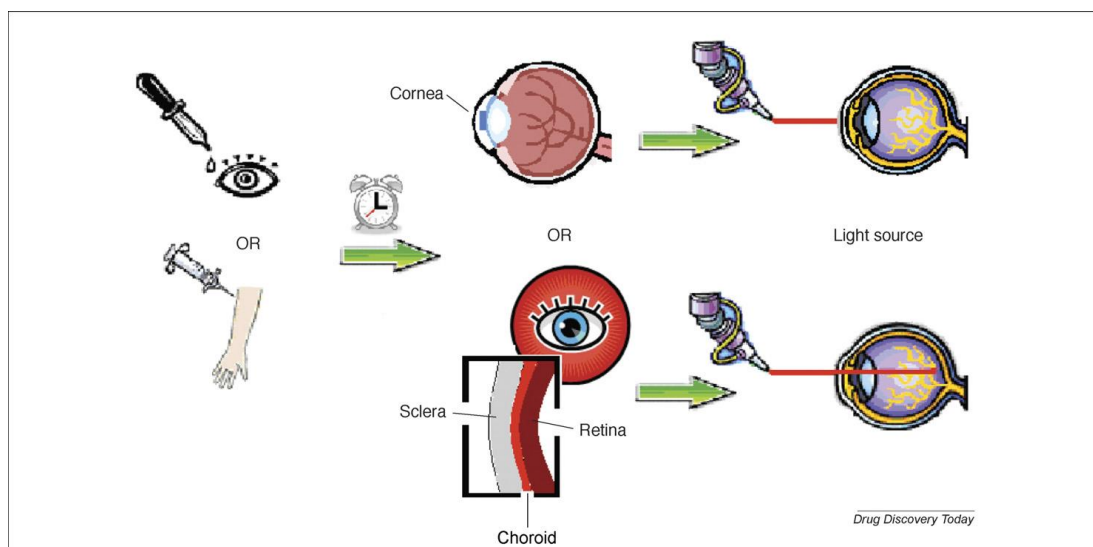
Ochrana lipozomů před vychytáváním do makrofágů může být zajištěna modifikací povrchu přidáním hydrofilních polymerů, např. polyethylenglykolu. Takto upravené částice se stávají více hydrofilními a setrvávají v cirkulaci dlouhou dobu. Jsou proto označovány jako „stealth“ lipozomy.²⁵ Tyto dlouhodobě cirkulující lipozomy jsou schopny se kumulovat v nádorové tkáni. Tento efekt se nazývá pasivní targeting a je hlavním mechanismem účinku např. lipozomálních protinádorových preparátů s cytostatikem doxorubicinem.²⁶ Dalším příkladem je amfotericin B u systémových mykotických infekcí, i níž je díky rozpuštění látky ve fosfolipidech dosaženo mnohem menší toxicity.²¹

Širší využití lipozomů omezuje především vysoká cena suroviny a technologická náročnost výroby. Bylo by žádoucí využívat při výrobě léčivých přípravků ve větším míře samotný fosfatidylcholin, který je i v nelipozomální formě výhodným a netoxickým vehikulem pro lipofilní léčiva.²¹

Liposomy mají vlastnosti, které jsou využitelné také pro oční fotodynamickou terapii (PDT). Oko může být postiženo chronickou poruchou vidění, což zahrnuje neovaskulární poruchy, jako je makulární degenerace, proliferativní diabetická retinopatie a angiogeneze rohovky. PDT je rozvíjející se metoda pro léčbu neovaskulárních onemocnění oka. Je to proces aktivace fotosenzitivních látek s použitím netermálního světla, které je schopno vyvolat chemickou reakci, která zlepšuje patologický stav. Fotodynamická léčba probíhá ve dvou krocích. V prvním kroku zahrnuje intravenózní podání fotosenzibilní látky (fotosenzitizéru) naředěnou ve 30 ml infuzního roztoku. Druhým krokem je aktivace světlem o specifické vlnové délce netermálním diodovým laserem za 15 minut po zahájení infuze. Po ozáření membrány poškodí fotochemická reakce novotvořené cévy.²⁷

Registrovaný přípravek Visudine je zatím jediný lipozomální fotosenzitizér, který byl klinicky schválen. Fotosenzitivní látka je zde verteporfin, což je kyselina benzoporfyrinového derivátu. Lipozomy jsou váčky složené z fosfolipidů a cholesterolu a umožňují akumulaci verteporfinu v neovaskulární tkáni oka.¹⁹ Klinicky doporučená dávka verteporfinu není sama o sobě cytotoxická. Cytotoxické látky se tvoří pouze po jeho aktivaci světlem za přítomnosti kyslíku. Když se energie absorbovaná porfyrinem transformuje na kyslík, vytvoří se vysoce reaktivní krátkodobá chemická vazba s kyslíkem. Chemická vazba kyslíku způsobuje

poškození biologických struktur v rozsahu oblasti difuze, což vede k místnímu uzávěru cév, poškození buněk a za určitých podmínek k odumření buněk.²⁸



Obr 3.: Mechanismus fotodynamické terapie²⁷

Selektivita fotodynamické léčby (PDT) využívající verteporfin je kromě lokální světelné expozice založena na selektivním a rychlém vychytávání a retenci verteporfinu rychle proliferujícími buňkami.¹⁹

Výhodou lipozomálního verteporfinu je schopnost biodegradability. Jde o systém řízeného uvolňování, který zabraňuje dlouhodobé cytotoxicitě. Nevýhodou je akumulace v ostatních částech těla kromě cílové tkáně, protože po aplikaci se u pacientů vyvíjí fotosenzitivita. Je nutno, aby si pacienti po určitou dobu chránili nechráněné části pokožky, před přímým účinkem slunečního záření nebo intenzivním osvětlením.²⁷

5.4 Požadavky na parenterální přípravky

Jedna z mnoha požadovaných vlastností parenterálií je sterilita. Je to nepřítomnost životaschopných mikroorganismů. Hodnotí se vzorky získané metodou náhodného výběru. Podmínkou je, že přípravek musí vyhovovat lékopisné zkoušce na sterilitu, zásadní je negativní výsledek kultivačního testu, při kterém se kultivuje filtrační membrána, nebo se očkují živné půdy. Jestliže léčivo obsažené v parenterálním přípravku má samo o sobě inhibiční účinek na růst mikroorganismů, musí se

inaktivovat nebo zředit. Negativní výsledek znamená, že žádný mikroorganismus nekontaminuje testovaný vzorek.²⁹

Injekce a infuze musí být nepyrogenní, což znamená, že musí vyhovovat lékopisným požadavkům, což je zkouška na pyrogenní látky nebo bakteriální endotoxiny.⁷ U první zmíněné zkoušky se hodnotí vzestup rektální teploty králíka po intravenózní aplikaci. Má své nevýhody a to časovou náročnost, nákladnost a hlavně ji nelze použít u všech léčivých látek. Neprovádí se, je-li požadovaná zkouška na bakteriální endotoxiny. Selektivní metodou důkazu pyrogenů povahy mikrobiálních endotoxinů je LAL-test.⁷

Nepřítomnost částic je další požadavek na parenterália. Roztoky nesmí obsahovat cizorodé, pohyblivé, nerozpuštěné částice, tedy jakékoliv mechanické nečistoty.⁷ Požaduje se také transparentnost (průzračnost) obalů. Hodnotí se kontaminace viditelnými cizorodými částicemi u každé vyrobené ampulky. Pod dvěma zářivkami s konkrétní intenzitou osvětlení se přípravek pozoruje proti neoslňující bílé desce a proti matné černé desce. Subjektivní vizuální hodnocení je nespolehlivé. Objektivní výsledky dává opticko-elektronický systém založený na odrazu a přestupu světla, který registruje pohybující se částice větší než 20 μm .²⁹

Hodnocení kontaminace pod hranicí viditelnosti probíhá na principu blokování světla, kdy se stanoví distribuce velikosti nečistot v rozmezí 10-25 nm. Druhým postupem může být mikroskopické hodnocení u viskózních nebo málo čirých přípravků. Lékopisné hodnoty kontaminace neviditelnými částicemi se liší dle lékové formy a velikosti částic. U injekcí je maximální počet nečistot o objemu větší nebo rovno 10 μm při postupu rozptylu světla maximálně 6000. Při mikroskopickém hodnocení je počet maximálně 3000. Při objemu nečistot větším nebo rovno 25 μm je počet v prvním případě 600 a ve druhém případě 300. U infuzí jsou hodnoty jiné. V případě rozptylu světla je při objemu nečistot větším nebo rovno 10 μm jejich počet maximálně 25 v 1 ml vzorku. Při mikroskopickém hodnocení je počet 12 v 1 ml vzorku. Při objemu nečistot větším nebo rovno 25 μm je hodnota počtu nečistot u rozptylu světla 3 a u mikroskopie 2 v 1 ml vzorku.²⁹

Jmenovitý (deklarovaný) objem přípravku je uveden v označení na obalu. Naplněný objem musí zajistit odebrání jmenovitého objemu běžnou technikou. Jednodávkové injekce musí umožnit nasátí konkrétního objemu do stříkačky. U vícedávkových

injekcí musí objem každé odebrané dávky odpovídat deklarovanému objemu. U předplněných injekčních stříkaček se obsah převede do kádinky a zváží. Na základě hmotnosti a hustoty se určí objem. U infuzí nesmí být objem obalu menší než jmenovitý objem.^{7, 29}

Zkouškou vzduchotěsnosti obalů se dokazuje, že obsah nádoby je oddělený od vnějšího prostředí, což je podmínkou zachování jeho sterility. Injekce se zkouší ponořením do barevného roztoku, který nesmí proniknout do ampulek. Také se používá zkouška založená na sledování změn elektrické vodivosti stěny ampulek při průchodu vysokofrekvenčním polem. Zde vyhovují nevodivé ampulky, které jsou dobře uzavřené. Infuzní lahve se kontrolují obrácením hrdlem dolů ve světle žárovky. Nesmějí být vidět vzduchové bubliny.³

5.4.1 Osmotická koncentrace infuzí

Jestliže jsou od sebe dva vodné roztoky s různými koncentracemi částic odděleny semipermeabilní (selektivně propustnou) membránou, pak se voda bude pohybovat z roztoku s nižší koncentrací do roztoku s vyšší koncentrací. Pohyb vody bude záviset na rozdílu v koncentraci částic a na povaze propustnosti membrány.³⁰ Tento pohyb vody se nazývá osmóza a tlak, který by musel být vyvíjen, aby zastavil její pohyb, se nazývá osmotický tlak.³¹

Velikost osmózy je dána rozdílem osmotických tlaků na obou stranách polopropustné membrány. Osmóza je vlastně specifickým příkladem difúze, tedy pasivního transportu. Polopropustná membrána je v tomto případě propustná pro rozpouštědlo a méně propustná nebo nepropustná pro rozpuštěné látky. Pokud proti tomuto ději nepůsobí žádný jiný děj, bude osmóza probíhat tak dlouho, dokud se koncentrace obou roztoků nevyrovnají. Je důležité si uvědomit, že osmotický tlak je závislý na teplotě a je dán celkovým počtem částic v roztoku, bez ohledu na molekulární strukturu. Celkový počet částic tedy závisí na stupni disociace rozpuštěných látek.^{30, 31, 32, 33} Osmotický tlak je jedna ze základních sil, které ovlivňují živé buňky, protože cytoplasmatická membrána je polopropustná.

Koligativní vlastnosti roztoků jsou takové vlastnosti, které nezávisí na druhu rozpuštěné látky, ale pouze na její koncentraci, nebo přesněji látkové koncentraci částic v roztoku. Základními koligativními vlastnostmi jsou snížení tenze par nad

roztokem, zvýšení bodu varu roztoku (ebulioskopie), snížení bodu tuhnutí roztoku (kryoskopie) a zvýšení osmotického tlaku.³¹ Týkají se celkového množství rozpuštěných částic. Prakticky se vyjadřují v závislosti na koncentraci roztoku, jsou si přibližně navzájem úměrné. Nezávislost na druhu rozpuštěné látky bývá u reálných roztoků splněna jen částečně, při dostatečně nízkých koncentracích. Teoreticky může být každá z těchto čtyř vlastností použita jako základ pro měření osmolality. Měřením vhodně zvolené koligativní vlastnosti roztoku lze např. stanovit molekulární hmotnost rozpuštěné látky. U látek se známou molekulární hmotností lze měřením naopak zjistit případnou disociaci v roztoku³. Z hlediska přípravy parenterálních roztoků je významné především vzájemné porovnávání osmotického tlaku roztoků, neboli hodnocení izotonie. Z praktických příčin se osmotický tlak přímo neměří, ale hodnotí se pomocí koligativní vlastnosti. Nejběžnější metoda využívá snížení bodu tuhnutí.^{3, 30, 33}

Osmometrie je technika pro měření koncentrace částic v roztoku, tzn. osmotické koncentrace, což je osmotická aktivita obsažených složek. Může se vyjádřit buď osmolalitou, která se vyjadřuje jako mOsmol/kg rozpouštědla, nebo osmolaritou, která se vyjadřuje jako mOsmol/l roztoku. Teoretická (ideální) osmolarita je součin látkové koncentrace a počtu částic.³⁴ Standardem pro osmolaritu jsou vlastnosti izotonického roztoku chloridu sodného (9 g/l) s látkovou koncentrací 154 mmol/l.

Teoretická osmolalita je součinem látkové koncentrace (mol/kg), počtu částic a molálního osmotického koeficientu. Reálná osmolalita se měří pomocí osmometrů na principu kryoskopie. U silně naředěných vodních roztoků se hodnota osmolarity a osmolality téměř neliší, protože 1 litr vody se přibližně rovná 1 kg vody a množství rozpuštěných látek je možné zanedbat.^{30, 32, 33}

Ačkoliv termín tonicita a osmolalita jsou často zaměňovány, existuje zřetelný rozdíl. Osmolalita je fyzikální vlastnost, která závisí na celkovém množství rozpuštěných částic v roztoku, zatímco tonicita je fyziologický proces, který závisí na selektivně propustné membráně a jejích vlastnostech. Močovina nebo ethanol prostupují buňkami volně a proto nebudou mít žádný vliv na tonicitu, ale budou zvyšovat osmolalitu.³⁰

Existují tři druhy tonicity, hypertonicita, hypotonicita a izotonicita. Hypertonický roztok je oproti zkoumané buňce koncentrovanější. Buňka zpravidla odevzdává vodu

a dochází k jejímu smrsknutí. Příkladem hypertonického roztoku může být např. slaná voda. Hypotonický roztok je oproti zkoumané buňce méně koncentrovaný. Proto buňka zpravidla přijímá vodu a následkem toho praskne. Hypotonickým roztokem může být běžná voda. Izotonický roztok má stejnou koncentraci jako buňka.³⁰

Jestliže se osmotický tlak parenterálních přípravků výrazně odlišuje od osmotického tlaku krevní plasmy, tzn. je hypotonický nebo hypertonický, projeví se to při intramuskulárním podání bolestivostí, popř. vznikem nekrot, při intravenózním přívodu porušením krvinek nebo vznikem trombů. Porušení krvinek v hypotonickém prostředí znamená ztrátu jejich integrity, kterou vyvolá vstup vody do buňky a která se projeví uvolněním krevního barviva (hemoglobinu). Tento jev se nazývá hemolýza a je to proces nevratný. V hypertonickém prostředí vystupuje z krvinek voda, jde o hemolýzu (plazmolýzu), která je vratná, pokud se krvinka dostane zpět do normální osmotické situace.³

Osmotický tlak se upravuje na izotonický, tj. shodný s osmotickým tlakem plasmy zejména u parenterálních infuzí, které se podávají ve větších objemech a které by byly hypotonické. Hypertonické se na izotonické neupravují, musely by se ředit a to z terapeutických důvodů není možné. Pro úpravu osmotického tlaku se používá nepřímá, kryoskopická metoda, tj. stanovení snížení teploty tuhnutí daného roztoku proti čistému rozpouštědлу, protože snížení teploty tuhnutí je přímo úměrné molární koncentraci a té je úměrný i osmotický tlak.³

Koloidně-osmotický (onkotický) tlak je tlak způsobený bílkoviny. Hodnota tlaku plasmatických bílkovin je 25mmHg a přispívá k udržení dostatečného cirkulujícího objemu krve. Plasmatické bílkoviny (zejm. albumin) na sebe vážou určité množství vody, a tím přispívají k resorpci vody z tkání do kapilár. Pokles koncentrace plasmatických bílkovin (hypoalbuminémie) proto vede k vzniku edému. Léčebně lze onkotický tlak zvýšit podáním koloidních látek, např. dextranu. Principem měření onkotického tlaku onkometrem je sledování rozdílu tlaku mezi referenční komůrkou a komůrkou s měřeným vzorkem, které jsou oddělené polopropustnou membránou, pomocí indikátoru tlaku. Výstupní signál z indikátoru tlaku je zesílen a převeden na základě kalibrace přímo na jednotky tlaku [kPa]. Onkometry se v klinické praxi

používají vzácně a většinou bývají součástí přístrojové výbavy na jednotce intenzivní péče.³⁰

5.5 Využití parenterálních infuzí

Parenterální infuze jsou podávány k doplnění objemu tělesných tekutin a elektrolytů, poskytují výživu nebo slouží jako vehikula pro léčivé látky. Jsou obvykle aplikovány v objemu 100 – 1000 ml denně pomalou intravenózní infuzí se systémem řízené kontroly rychlosti. Kvůli velkému objemu nesmí tyto roztoky obsahovat protimikrobní látky a další farmaceutické přísady. Jsou baleny ve velkých jednodávkových baleních.² Elektrolyty, vitaminy a antineoplastika jsou často začleněny do velkých objemů pro podání pacientovi.⁷

Je povinností farmaceuta pochopit fyzikální a chemické složení přísad v roztoku, ve kterém jsou umístěny. Je samozřejmé, že kombinace, která vede k tvorbě nerozpustných složek nebo ovlivňuje účinnost léčivé látky v rozpouštědle, je nepřípustná. Je také důležité být ostražitý na neslučitelnosti spojené s opakovaným podáním infuzí pacientovi a být seznámen se všemi okolnostmi parenterální terapie. Farmaceut by tedy měl, pokud je to možné, znát odpověď na všechny důležité otázky parenterální terapie. Mimoto by měl tvořit soubor dat a přidávat tam vlastní zkušenosti a informace z literatury.⁷

Velkoobjemové parenterální roztoky jsou využity na udržovací terapii pro pacienty, kteří se zotavují z operace a pro takové, kteří jsou v bezvědomí a neschopní přijímat tekutiny, elektrolyty a výživu perorálně. Roztoky mohou být také použity jako substituční terapie pro ty, kteří utrpěli těžké ztráty tekutin a minerálů.⁷

5.5.1 Poruchy vnitřního prostředí

5.5.1.1 Fyziologie vodní rovnováhy

Osmolalita tělních tekutin je striktně regulována. Normální hodnota osmolality séra (ECT) leží mezi 285 a 290 mOsmol/kg a u jedince nekolísá o více jak 1-2%. Hlavní faktorem ovlivňujícím osmolalitu séra je koncentrace Na^+ .³⁵

Osmolarita plasmy je téměř výhradně způsobena přítomností sodíku a jeho opačnými ionty. Draslík, glukosa a močovina se na ní také v menší míře podílejí. Pro spočítání osmolarity se v klinické praxi používá tato rovnice: ³⁰

$$\text{mOsm/l} = 2 (\text{Na} + \text{K}) + \text{urea} + \text{glukosa} \text{ (mmol/l)} \quad (1)$$

Za normálních okolností je příjem vody řízen pocitem žízně. Ta je vyvolána přes osmoreceptory v hypothalamu, které registrují vzestup osmolality v krvi, což má za následek stimulaci sekrece antidiuretického hormonu - vasopresinu. Ten v ledvinách redukuje množství moče a zvyšuje její koncentraci. Při nadbytku vody je tomu naopak. ^{30,36} Aldosteron reguluje hospodaření se solí. Jeho vyplavení je způsobeno třemi stimuly: angiotenzinem II, vzestupem hladiny K^+ v krvi a adrenokortikotropním hormonem. Ztráta Na^+ vede k poklesu objemu plazmy a CTV. Tím se dráždí juxtamedulární buňky v ledvinách, uvolňuje se renin, tvoří se angiotenzin II a kůra nadledvin produkuje aldosteron. Ten ovlivňuje buňky transportující Na^+ především v distálním tubulu a omezuje tak vylučování soli. Aldosteron tak především reguluje objem ECT. V distálním tubulu je Na^+ zaměňováno za K^+ a H^+ . Zvětšení objemu ECT vede ke snížení vylučování aldosteronu. ^{30, 35, 36}

Hyperosmolalita může být způsobena ztrátami vody, akutním katabolismem, diabetickým kóma, hyperosmolálním kóma bez acidózy, popáleninami, selháním ledvin nebo těžkou sepsí. U většiny těchto stavů je v popředí zvýšení efektivní osmolality v ECT a přesun vody intra- do extracelulárního prostoru. Poněkud jinak je tomu v akutním katabolismu, tj. v šoku. Příčinou hyperosmolality je zde nahromadění metabolických meziproduktů v buňkách. Ty nemohou být metabolizovány na konečné produkty ani uvolňovány z tkání. Výsledkem je hyperosmolalita v ICT proti ECT, vedoucí k přesunu vody do buněk. ^{37, 38}

Snížení objemu ECT zhorší oběhové poměry často již dříve primárně postižené. V intenzivní péči může vzniknout hyperosmolalita i iatrogeně. Mezi příčinami je např. špatné dávkování parenterální výživy, dialýza hyperosmolálním roztokem, vysoké dávky hydrogenuhličitanu sodného při kardiální resuscitaci, transdermální absorpce propylenglykolu při léčbě popálenin nebo osmoterapie glycerolem. V posledně

uvedených situacích vzniká výrazný rozdíl mezi měřenou a vypočítanou osmolalitou (osmolal gap), který se může pohybovat mezi 100 až 150 mmol/kg.^{37, 39}

Hyperosmolární koma bez ketoacidozy je jedno z akutních komplikací diabetu II. typu. Jestliže glukosa v plasmě překročí ledvinný práh, nastává glykosurie. Ta vytváří osmotickou diurézu, což je zvýšené vylučování moči způsobené vysokým obsahem osmoticky aktivních látek. Pokud není zachován dostatečný přívod tekutin, jejich ztráta bude mít za následek výraznou hyperosmolaritu se ztrátami tekutin a minerálních látek. Hodnoty hyperglykemie mohou dosahovat až 50 mmol/l. Koma vzniká pohybem vody z mozkové tkáně v důsledku osmotického gradientu. Tento stav je spojený s možnou smrtí.^{30, 39}

Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH) je definován jako nadměrná sekrece antidiuretického hormonu, který není závislý na osmolalitě plasmy. Je to spojené s hyponatremií a hypoosmolalitou. Zvýšená sekrece ADH způsobuje reabsorpci vody ve sběrných tubulech ledvin. Tím je dána tendence k expanzi intravaskulárního i extravaskulárního volumu. Tuto tendenci kompenzuje zvýšená sekrece atriálního natriuretického peptidu, proto nacházíme zvýšenou natriurézu i přes nízkou hladinu natrémie v plazmě. Léčba zahrnuje omezení tekutin, příjem 3% solného roztoku s furosemidem a demeklocyklinem.^{30, 40}

Diabetes insipidus je neschopnost organismu zadržet vodu kvůli selhání sekrece vasopresinu, který je zodpovědný za osmotický stimul. Dalším důvodem může být selhání ledvin, které na cirkulující vasopresin přestávají reagovat. Díky nedostatku vasopresinu nedochází k zahušťování moče, což se projevuje velkou žízní a s ní spojenou polyurií. Dochází také k dehydrataci organismu. Velký průtok vody tělem vede ke změně osmotického prostředí, což sekundárně způsobuje hypo- nebo hyperosmolární poruchy vnitřního prostředí. Měření osmolality plasmy a moči odhalí, že osmolalita moči je nevhodně nízká. Další vyšetření se pak provádí na potvrzení diagnózy.^{30, 40}

Příčinami hypoosmolality jsou metabolická odpověď na trauma, nadbytek celkové vody, úhrada ztrát izotonické tekutiny vodou, chronický katabolismus nebo nepřiměřená sekrece ADH. Klinicky je vývoj hypoosmolálních stavů provázen slabostí, nevolností, apatií a bolestmi hlavy; může vzniknout edém mozku.³⁷

Korekce vážnějších poruch osmolality je závažným klinickým problémem. Obecně lze říci, že korekce poruch osmolality musí být pomalá, aby nedocházelo k rychlým přesunům vody mezi kompartmenty a iontovým nerovnováhám. Zpočátku by účinná léčba měla měnit osmolalitu séra o 0,5–1 mmol/kg za hodinu. Za 24 hodin by se neměla změnit o více než 8–12 mmol/kg.³⁸

5.5.1.2 Poruchy acidobazické rovnováhy

Poruchy acidobazické regulace jsou stavy, které vznikají v souvislosti se změnami celého vnitřního prostředí. Objevují se při narušení funkce orgánů, podílejících se na regulaci homeostázy.⁴¹

Respirační acidóza vzniká při nedostatečné schopnosti vyloučit oxid uhličitý plicemi účinnou ventilací. Další příčinou je jeho nadměrná tvorba z přetížení nemocného velmi vysokým přívodem glukosy, např. při intenzivně vedené parenterální výživě u nemocných s omezením plicních funkcí. Terapie je zaměřena na zlepšení výměny plynů léčbou respiračního selhání a dále omezením tvorby oxidu uhličitého snížením přívodu sacharidů a zvýšením přívodu tuků jako zdrojů energie.⁴²

Metabolická acidóza vzniká nadměrnou akumulací stabilních kyselin a to v důsledku vede k laktátové acidoze, renální acidóze nebo ketoacidóze. Vliv na to má i nadměrná ztráta hydrogenkarbonátu, což je způsobeno nejčastěji gastrointestinálními nebo renálními ztrátami.⁴²

Ke korekci acidózy se hodí hydrogenuhlíčan sodný, ale vzhledem k jeho rozkladu při tepelné sterilizaci byly do terapie zavedeny mléčnan a octan sodný. Tyto látky se metabolizují až na hydrogenuhlíčitany. Při respiračních acidózách, při kterých dochází k nedostatečnému vydýchávání oxidu uhličitého, je podávání octanu a mléčnanu málo účinné. Používá se proto trometamol, což je organická báze, která váže kyseliny. Na rozdíl od ostatních alkalizujících látek je jeho účinek nezávislý na respirační schopnosti organismu. Výhodou je, že nezatěžuje organismus velkým množstvím sodíku jako hydrogenuhlíčan nebo mléčnan. Pro omezení místní dráždivosti a nepříznivého vlivu na dýchací centrum bývá poměrně vysoká hodnota pH trometamolu tlumena kyselinou octovou.⁴¹

Respirační alkalóza je způsobena zvýšeným výdejem oxidu uhličitého (CO₂) plicemi. Tím se sníží parciální tlak CO₂ a tedy i koncentrace kyseliny uhličitě v systému a

dochází k vychýlení poměru koncentrací hydrogenuhličitanů a kyseliny uhličitě. Příčinou je hyperventilace, která vede k hypokapnii. Roli zde hraje stimulace dechového centra (strach, bolest horečka) a stimulace dechového centra z periferie (srdeční slabost, plicní fibróza). U sepsy a některých forem šoku patří respirační alkalóza k častým příznakům. V léčbě je nutné zaměřit se především na odstranění příčin hyperventilace.⁴²

Metabolická alkalóza je způsobena ztrátami vodíkových iontů (např. zvracení) nebo vzestupem koncentrace hydrogenuhličitanu sodného. Může to být důsledkem ztrát chloridů nebo proteinů a vzestupu koncentrace sodíku.⁴² Hypochloremická alkalóza doprovází například zvracení, při němž se ztrácí velké množství chloridového aniontu. Další příčinou může být podávání diuretik. Bílkoviny se chovají jako polyanionty, takže pokles jejich koncentrace se také kompenzuje doplněním hydrogenuhličitanů. Typickými příklady může být selhání proteosyntézy v játrech, ztráty bílkovin při nefrotickém syndromu, či malnutrice. Hypernatremická alkalóza je nejčastěji důsledkem hyperaldosteronismu, jako následek jaterního selhání. Zvýšená hladina aldosteronu způsobí, že ledviny retinují více sodíku, což se kompenzuje doplněním hydrogenuhličitanového aniontu. Šetření sodíku navíc probíhá na úkor zvýšených ztrát draslíku a protonů do moči, což vede k dalšímu prohlubování alkalózy. Retenci sodíku způsobují i kortikosteroidy, metabolická alkalóza proto provází i Cushingův syndrom.⁴³

Výrazná alkalémie způsobuje poruchu srdečního rytmu a díky poklesu koncentrace ionizovaného Ca i zvýšenou neuromuskulární dráždivost s tendencí ke křečím⁴⁴

Při mírných alkalózách se využívá okyselujícího účinku chloridu sodného nebo Ringerova roztoku. Pro korekci větších alkalóz však jejich účinek nestačí a proto se používá chlorid amonný. Ten ale může mít nepříznivé účinky na CNS, obzvláště pokud se současně nepodávají sacharidy a je nevhodný při jaterním selhání. Do terapie byly zavedeny i hydrochloridy aminokyselin, zejména arginin-hydrochlorid (Ardeaelytosol)⁴⁵ a lysin-hydrochlorid.^{41, 44}

Úprava acidobazické rovnováhy musí být velmi šetrná, protože rychlé změny pH vedou k výrazným změnám v přesunu intracelulárního kalia, změně citlivosti dechového centra a dalším reakcím, které mohou mít fatální následky.⁴²

5.5.2 Využití parenterálních infuzí v terapii poruch vnitřního prostředí

5.5.2.1 Roztoky elektrolytů

Izoiontové (plně elektrolytové) roztoky obsahují ionty, jako je chlorid sodný, draselný, vápenatý a hořečnatý a dále metabolizované molekuly octanu a mléčnanu. Jejich obsah se přibližuje obsahu iontů v extracelulární tekutině (ECT). Měly by obsahovat i další anionty (fosforečnan a hydrogenuhličitan), které však s vápníkem a hořčíkem tvoří sraženiny,¹⁰ a proto jejich přítomnost v izoiontových roztocích není možná. Hlavním polyiontovým roztokem je Ringerův roztok (Infusio Ringeri), který obsahuje sodné, draselné, vápenaté a chloridové ionty. Jeho nevýhodou je, že okyseluje organismus. Hartmannův roztok (Infusio Hartmanni) obsahuje navíc hořečnaté ionty a mléčnan, který zmírňuje okyselující účinek. Hlavní indikační oblastí těchto roztoků je izotonická dehydratace, kdy se upravuje poměr extra- a intracelulární tekutiny.¹⁰

Hypoiontové roztoky jsou zavodňovací přípravky, nazývané též jako ledvinové startéry. Slouží hlavně k dodání vody, nebo vody s malým množstvím elektrolytů. Jejich hlavní úkolem je obnovení funkce ledvin. Obsahují polovinu až šestinu iontů izoiontových roztoků. Lze je rozdělit na roztoky sacharidů bez elektrolytů nebo roztoky sacharidů s hypotonickým množstvím elektrolytů. Po aplikaci se sacharidy metabolizují a zbývajících tzv. čistá voda se využije k doplnění ztráty vody, vzniklé zejména odpařením plícemi a povrchem těla. To napomáhá k obnově funkce ledvin.⁴¹

Používaným sacharidem je glukosa nebo fruktosa. Podávají se tedy při hypertonické dehydrataci, při které dochází pouze ke ztrátě vody, ne elektrolytů. Podávají se v dávce přibližně 500 až 1000 ml dle potřeby. Do této skupiny patří také bilanční roztoky, které obsahují asi polovinu izotonického množství elektrolytů a sacharidy. Ty jsou sestaveny tak, aby při jejich podávání byla kryta denní potřeba vody (2000-2500 ml) a zároveň bylo dodáno potřebné množství elektrolytů.⁴¹

Hyperiontové roztoky obsahují ionty ve vyšší koncentraci, než jaká odpovídá extracelulární tekutině. Patří sem infuzní roztok chloridu sodného. Je nazýván

fyziologickým, což je v rozporu s obsahem iontů Na^+ a Cl^- v ECT. Má mírně okyselující účinek. Aplikuje se při metabolické alkalose.

Hyperiontové roztoky jsou i koncentráty na injekce a infuze. Používají se při hypotonické dehydrataci, zejména při nedostatku chloridu sodného.³

5.5.2.2 Využití elektrolytů v substituční terapii

Substituční terapie se užívá například při Crohnově onemocnění, AIDS, popáleninách nebo traumatu. Normální denní požadavek vody je takový, aby se nahradily její ztráty. Vody se organismus zbavuje močí, respirací nebo potem. Normální denní požadavek pro dospělého je okolo 25 – 40 ml na kilogram váhy. V případě potřeby nahrazení elektrolytů se doplňuje draslík, sodík, chlor, hořčík, vápník, fosfát.^{7, 46}

Draslík

Draslík je jako intracelulární kationt důležitý pro normální funkci srdečního a kosterního svalstva. Obvyklý denní příjem je okolo 100 mEq a jeho fyziologická ztráta je 40mEq. Substituční terapie by tedy měla zahrnovat příjem minimálně 40mEq a k tomu množství potřebné k náhradě vyloučených ztrát.⁴⁰

Draslík se může vyloučit při nadměrném pocení, opakovaných zvraceních, traumatu (popáleniny), nekontrolovaném diabetu, poranění trávicího ústrojí, operacích a při užití některých léků, jako jsou thiazidová a kličková diuretika. Špatně živění lidé, kteří drží nízkokalorickou dietu a anorektičtí pacienti nebo alkoholici mohou mít také nízkou hladinu draslíku (hypokalemii), protože nepřijímají dostatečné množství minerálů. Symptomy z jeho nedostatku zahrnují slabý puls, slabý zvuk srdce, nízký krevní tlak a celkovou únavu. Těžké ztráty draslíku mohou vést ke smrti.⁷

Ovšem příliš velké množství také není výhodné. Hyperkalemie může být způsobena selháním ledvin nebo velkým příjmem potravy bohatou na draslík. Předepsané draslíkové doplňky, kalium šetřící diuretika, inhibitory angiotensin-konvertázy a užívání volně prodejných draselných solí se také podílí na vyvolání hyperkalemie.⁷

V případě deficitu draslíku je vhodné jeho doplnění. Farmaceuti, kteří obdrželi recept na intravenózní chlorid draselný musí být opatrní a mají zodpovědnost za jeho množství na receptu. Přípravky z draslíku musí být zředěny s vhodným

velkoobjemovým roztokem a aplikovány pomalou intravenózní infuzí. Nejběžněji užívaná koncentrace chloridu draselného je 20 – 40 mEq/L.⁷

U pacientů s hypokalemií je u substituční terapie rychlost infuze 10 mEq/hodinu. Kvůli schopnosti chloridu draselného způsobovat změny na elektrokardiogramu, tak většina nemocnic stanovila maximální infuzní rychlost na 10mEq/hodinu, u pacientů, kteří nejsou monitorováni. U takových, kteří jsou připojeni na elektrokardiogram je infuzní rychlost 20 mEq/hodinu v závislosti na klinickém stavu. U pacienta, který potřebuje vysoké dávky draslíku, by se měla každých 6 hodin během ranné fáze léčby zhodnotit hladina séra. Po dosažení normální hladiny stačí jednou denně.⁷

Sodík

Sodík je extracelulární kationt, který zachovává normální hladinu extracelulární tekutiny (ECT). Průměrný denní příjem je 133 – 170 mEq. Organismus je schopen si uchovat sodík, pokud by byl odčerpán. Denní příjem 3 – 5 g chloridu sodného zabraňuje negativní bilanci.^{7, 40}

Vzestup nebo pokles zásob sodíku v ECT má za následek zadržení nebo vyloučení vody zásahem ledvin nebo jejím přesunem z intracelulární tekutiny. Zvětšení přívodu sodíku a jeho zadržení v organismu nevede k hypernatremii a k hyperosmolalitě, jestliže je volný přístup k tekutinám, protože regulační mechanismy preferují udržení osmolarity před udržením objemu. Osmolalita se tedy upraví na úkor objemu tekutin. Pouze změna poměru obou parametrů, vody i sodíku vede k jeho koncentračním změnám.⁴² Zvětšené zásoby sodíku mají často příčinu v jeho zvýšeném přívodu nebo sníženým vylučováním. Další možností je hyperaldosteronismus a deficit čistě vody, který je způsoben jejím nedostatečným přívodem nebo sníženou odpovědí na vasopresin. Příznaky z vyššího množství je suchá sliznice, zčervenání pokožky, zvýšená tělesná teplota, nedostatek slz a žížeň. Sodík je považován za jednu z příčin u 20 % případů vysokého krevního tlaku.⁷ Léčba hypernatremie se zakládá na přívodu izotonických roztoků cukrů (5% glukosa).⁴⁰

Nízký stav sodíku v organismu může být důsledkem většího pocení, užívání určitých diuretik nebo průjmů. Mezi příznaky nadměrné ztráty patří únava, svalová slabost a křeče. Při ztrátě sodíku současně se ztrátami vody se neprojevuje žížeň, protože dochází ke ztrátě izosmolární tekutiny. Při hyponatremii kombinované

s deficitem vody se podává izoosmolární nebo lehce hypertonický roztok chloridu sodného. Při hyponatremii s nadbytkem vody se postupuje komplexně a kombinuje se hyperosmolární 3% roztok chloridu sodného s diuretikem s omezením přívodu čisté vody.⁴²

Chloridy

Chlor je hlavní aniont extracelulární tekutiny (ECT) a vyskytuje se obvykle v páru se sodíkem. Je rovněž důležitý pro svalovou kontrakci, udržuje v rovnováze množství extra- a intracelulární tekutiny a acidobazickou rovnováhu extracelulární tekutiny.⁷

Vzestup zásob chloridů je souběžný s retencí sodíku a draslíku a je spojen se změnami objemu extracelulární tekutiny. Hyperchloremie vzniká při retenci chloridů, pokud se nemění objem vody. Přitom se vyvíjí obvykle i hypernatremie a metabolická acidóza. Nadbytek je způsoben zvýšeným přívodem chloridu sodného nebo sníženým vylučováním chloru (cirhóza, ledvinná nedostatečnost). Zásadním opatřením je omezení přívodu chloridů a zvýšení jejich sekrece např. diuretiky.⁴²

Při deficitu chloridů, který je současně spojen s deficitem sodíku, dochází k redukci objemu ECT. Nejčastějšími příčinami jsou nadměrné ztráty, které vznikají zvracením nebo odsáváním žaludečního obsahu. Aby byla zachována iontová rovnováha, dochází při hypochloremické alkalóze ke zvýšené exkreci draslíku a sodíku a rozvíjí se hypokalemie a hypovolemie. Při léčbě musíme doplnit ztrátu chloridů roztokem chloridu sodného nebo arginin chloridu.⁴²

Hořčík

Hořčík je spolu s draslíkem důležitým intracelulárním kationtem. Je důležitý pro neuromuskulární dráždivost, krevní koagulaci a pro funkci buněčných membrán, kdy snižuje excitabilitu myokardu. Také se podílí na katalyzaci enzymatických reakcí.⁴²

Vysoká hladina hořčíku se vyskytuje při akutním i chronickém renálním selhání a při rozsáhlém traumatu. Dalšími příčinami jsou intoxikace alkoholem, acidoza, diabetické koma a hypotyreóza. Mezi klinické projevy patří poruchy nervového a kardiovaskulárního systému, arytmie, bradykardie, svalová slabost nebo hypotenze. Terapie spočívá v úpravě acidozy. Podává se intravenózně roztok chloridu vápenatého nebo Ca-glukonanu³⁷, někdy je indikována dialýza.

Nízký stav hořčíku nastává při jeho nedostatečném příjmu. Snížená absorpce je často příčinou alkoholismu, zvracením nebo pankreatitidy. Zvýšené ztráty jsou způsobeny tubulárními poruchami ledvin, poruchou zpětné resorbce hořčíku a při acidoze. Hypomagnezemie se manifestuje zejména nervovými a neuromuskulárními poruchami, depresí, apatií. K periferním projevům patří parestezie, třes, zvýšená nervová dráždivost. Při léčbě musíme respektovat příčinu. Hořčík nahrazujeme přívodem heptahydrátu síranu hořečnatého.^{37, 46}

Vápník

Udržování koncentrace vápníku v plasmě na stálé úrovni vyplývá z jeho důležitosti pro funkci buněčných membrán, neuromuskulární dráždivost, krevní koagulaci a podílí se na katalyzaci enzymatických reakcí. Plasmatická regulace je velmi přesně regulována v úzkých mezích, protože pro ionizovaný vápník v buňkách existují receptorové molekuly (kalmodulin, troponin, kalcineurin). Hlavními regulátory jsou parathormon, který jeho hladinu zvyšuje a kalcitonin, který ji snižuje; určitou roli hraje také metabolit vitamínu D.⁴²

Příčinami hyperkalcémie je hyperparathyreoza, metastázy nádorů do kosti nebo hyperproteinemie. Nemusí mít zpočátku výraznou symptomatologii, pozoruje se však polyurie, dehydratace, obstipace, psychické změny, únava a snížení neuromuskulární dráždivosti. Terapeuticky to spočívá v dostatečné hydrataci a zvýšení obrátu tekutin, aby diuréza stoupla nad 3 l denně. Užitečné je nitrožilní podání natriumfosfátu. Účinné jsou glukokortikoidy, které sníží resorpci kalcia ve střevě a zvyšují jeho vylučování ledvinami.^{42, 46}

Hypokalcemie se vyskytuje u malabsorpčních stavů, výrazné alkalozy, renální insuficienci a pankreatitidy. Projevuje se hlavně svalovými křečemi. Léčí se intravenózním podáním solí kalcia, např. hexahydrátu chloridu vápenatého.³⁷

Fosfor

Fosfátový anion je v organismu v poměrně velkém množství, ale podstatná část je vázána v kostech. Část je obsažena v nárazníkovém systému intracelulárně a velmi malá část je vázána na organické sloučeniny – sacharidy, metabolity tuků a bílkovin, které nemohou vstoupit bez fosforylace do metabolických reakcí. Mimořádně

důležitá je úloha fosforu ve formě makroergních fosfátových vazeb, které hrají důležitou roli při zachování energie.^{42, 36}

Příčinou hyperfosforemie je renální nedostatečnost, hypokalcemie, chronický alkoholismus a těžké katabolické stavy. Při renální nedostatečnosti se podává dieta chudá na fosfor a antacida. V katabolických stavech je zásadním opatřením upravit nutriční a metabolické poměry umělou výživou. Při zabudování fosforu do makroergních fosfátů se zřetelně sníží hyperfosforemie jeho začleněním do fosforylovaných sloučenin.^{42, 46}

Hypofosforemie je velmi závažná situace, která navíc nebývá včas rozpoznána. Častými příčinami je hladovění nebo chronická renální nedostatečnost. U nemocných, kteří byli delší dobu v katabolismu a v malnutrici se prakticky vždy rozvine deplece fosforu. To se však nemusí projevit změnou plasmatických hladin. Charakteristické jsou změny chování, dechové poruchy, dysfunkce kosterního svalstva a oběhová nedostatečnost. Při akutních projevech má být suplementace fosforu vždy energická. Podává se hydrogenfosforečnan sodný nebo dihydrogenfosforečnan draselný.⁴⁶ Jiným vhodným doplňkem jsou fosfolipidy obsažené v tukových emulzích.⁴²

5.5.3 Roztoky pro peritoneální dialýzu

Roztoky pro peritoneální dialýzu se používají na čištění krve při selhání ledvin. U zdravého jedince fungují ledviny jako filtr k odstranění toxických zplodin a udržují tak přirozenou homeostázu. Pokud je funkce ledvin snížena, je narušena vodní a elektrolytová rovnováha a metabolity se hromadí v krvi. Dialýza však nemůže zcela nahradit funkci ledvin. Proces dialýzy je závislý na polopropustné membráně, která umožňuje oddělení krve a dialyzační tekutiny. Taková membrána je propustná pouze pro vodu a malé ionty, ne však pro krvinky, plasmatické proteiny a lipidy.^{47, 48}

Rozlišuje se hemodialýza a peritoneální dialýza, které se liší způsobem provedení. Při hemodialýze je odebrána z těla krev, která je filtrována přes umělou polopropustnou membránu nazývanou dialyzátor a poté je vrácena zpět. Probíhá to za pomoci rotačních pump přes dialyzátor za víceméně stejných hemodynamických podmínek jako v těle nemocného. Vzhledem k tomu, že krev zde přijde do kontaktu s jiným povrchem, než je endotel cév, hrozí zde vznik trombů. Proto je většina

pacientů heparinizována (kontraindikováni jsou pouze pacienti s krvácivými stavy). Součástí oběhu jsou také čidla, která kontrolují, aby v krvi nedocházelo ke vzniku vzduchových bublin, které by mohly být zdrojem embolizace.⁴⁷

Na hemodialýzu se dochází obvykle 3krát týdně na 4-6 hodin. Je to mnohem účinnější způsob léčby, než peritoneální dialýza. Pacienti musí dodržovat dietu a příjem tekutin mezi jednotlivými dialýzami. Mezi akutní komplikace patří hypotenze, anémie, arytmie nebo křeče.⁴⁷ Dalším problémem může být tromboflebitida, což je povrchový zánět žil.⁴⁹ Je charakterizován bolestivostí, otokem a lokálním zvýšením teploty. Navíc může způsobit vznik trombu, který může v konečném důsledku vést ke smrti. Riziko vzniku tromboflebitidy je ovlivněno katetrem, predispozicí pacienta i kvalitou péče.⁴⁹ Současně je pacientům během dialýzy také neustále monitorován krevní tlak a tělesná hmotnost.⁴⁷

Při peritoneální dialýze se dialyzační tekutina dostává peritoneálním silikonovým katetrem rovnou do pobřišnice, tím nedochází k odstraňování krve. Pacient může dialyzační roztok napouštět a vypouštět do břišní dutiny sám a to i několikrát denně (až 5 krát), nebo jednou denně (obvykle v noci). Tekutina je v peritoneální dutině ponechána obvykle 6 hodin.⁴⁷ Je nutné dodržovat aseptické postupy, aby katetr zůstal sterilní. Rozlišuje se kontinuální ambulantní peritoneální dialýza, přerušovaná peritoneální dialýza a automatizovaná peritoneální dialýza. Roztoky pro dialýzu jsou specifické roztoky, které obsahují ionty v koncentraci srovnatelné s extracelulární tekutinou. Jejich složení je podobné pro oba typy dialýzy. Je to draslík, vápník, hořčík, chloridy, octan, mléčnan a odstupňované množství glukosy (0,5-4,25%), která určuje rychlost dialýzy a také má vliv na dosažení potřebného osmotického účinku. Laktát nebo acetát je užíván jako zdroj bikarbonátových iontů. Složení se může mírně lišit podle požadované osmolality a také podle přítomnosti draslíku, který se u roztoků pro peritoneální dialýzu vyskytuje, pouze pokud je klinicky indikován.⁴⁸

Roztoky slouží k odstranění iontů a produktů metabolismu, dodání potřebných živin a k dehydrataci. Využívají rozdílné difuze látek přes membránu. Vzhledem k velkému objemu tekutin, jsou roztoky obvykle připraveny ve formě koncentráту, který může být zředěn před použitím vodou. Všechny roztoky pro peritoneální dialýzu musí být sterilní a jsou připraveny aseptickým postupem se závěrečnou

sterilizací autoklávem. Roztoky jsou dodávány ve sterilních plastových obalech, které jsou k dispozici v rozmezí 2 – 7 litrů.⁴⁷

Tabulka 10: Obsah iontů v dialyzačních roztocích⁴⁸

	Peritoneální dialyzační roztok (mmol/L)	Hemodialyzační roztok (mmol/L)
Sodík	130-140	130-140
Draslík	-	0-3
Vápník	1,5-2,0	1-2
Hořčík	0,5-0,75	0,25-1,0
Octan, mléčnan	34-45	32-40
Chloridy	90-102	95-110

Tabulka 11: Složení dialyzačních roztoků⁴⁸

	Peritoneální dialyzační roztok	Hemodialyzační roztok (koncentrovaný)
Chlorid sodný	5,60 g	204,75 g
Chlorid vápenatý	0,26 g	9,0 g
Chlorid hořečnatý	0,15 g	5,32 g
Chlorid draselný	-	3,92 g
Mléčnan, Octan sodný	5,0 g	166,6 g
Voda na injekci	do 1000 ml	do 1000 ml

5.5.4 Parenterální výživa

Cílem podání parenterálních výživových roztoků je udržet dlouhodobě uspokojivý nutriční stav a stav vnitřního prostředí pacienta, který není schopen plnohodnotného perorálního příjmu. Roztoky poskytují komplexní živiny a jsou indikovány, pokud nemůže být zajištěna adekvátní výživa přes zažívací trakt. Tato situace vzniká po velkých chirurgických výkonech, úrazu nebo popáleninách; při závažné poruše gastrointestinálního traktu, a pokud je pacient v bezvědomí. Někdy jsou také použity při přípravě podvyživených pacientů na operaci a chemoterapii a pacientů s jaterním či renálním selháním.^{50, 51}

Parenterální nutriční režim musí obsahovat aminokyseliny, energetické zdroje jako jsou sacharidy a tuky, vitaminy, elektrolyty, stopové prvky a vodu. Jednotlivé nutriční složky jsou často slučovány do komplexu směsi totální parenterální výživy (TPN). Nazývají se také jako směs „all-in-one“ nebo „total nutrient admixtures“.⁵⁰ V současné době jsou v naprosté většině používány a zpravidla jsou složky smíchány tak, aby postačily na celý den. Je s tím spojeno mnoho výhod, jako je lepší využití živin, snížení rizika kontaminace a také úspora nákladů ve všech oblastech. Proces mísení by měl být prováděn pod dohledem farmaceuta, aby se zajistilo správné pořadí míchání substrátů, určení jejich fyzikálně-chemických vlastností nebo vhodný typ plastového obalu. Pořadí přidávání jednotlivých složek musí být dodrženo. Ty složky, které vedou k inkompatibilitám, např. vápník a fosfor, jsou přidány odděleně. Vak musí být po celou dobu plnění kontrolován z hlediska rizika precipitace. Jestliže je přidávána tuková emulze, musí se přidat jako poslední z důvodu pozorování. Méně stabilní složky včetně vitaminů mají být přidány těsně před podáním.^{42, 52}

Existují buď individuálně připravené směsi, nebo se používají vícekomorové firemní vaky. Mají objem kolem 3,5 litru a připravují se striktně za sterilních podmínek.⁴²

Při podávání all-in-one vaku je třeba respektovat maximální rychlost dodávky jednotlivých živin. Pokud to je z hlediska stavu pacienta možné, podáváme parenterální výživu cyklicky s respektováním nočního metabolického klidu, čímž sledujeme fyziologický příjem potravy.⁵¹

Některé parenterální roztoky jsou jednosložkové (20% glukosa), ale mnohé z nich jsou komplexní směsi (směsi aminokyselin a elektrolytů, vitaminové směsi nebo směsi stopových prvků).⁵⁰

Pokud by měl pacient přijímat parenterální výživu pouze několik dní, tak zpravidla postačí adekvátní příjem vody, glukosy a malé množství sodíku a draslíku. Pokud je neschopný přijímat perorální výživu na delší dobu (3-6 dní) měly by být použity roztoky s vysokou kalorickou hodnotou. Až když se musí příjem odložit řádově na týdny, je vhodné poskytnout veškeré složky ve formě TPN, aby se minimalizovalo poškození tkání a aby se udržel normální fyziologický stav v organismu.⁷

V případě nestabilního nemocného se speciálními potřebami (jaterní nebo renální selhání, těžká malnutrice, popáleniny, děti atd.) se připravují all-in-one vaky podle individuálního předpisu a volí se rozpis vhodný pro konkrétního pacienta a situaci. Vaky jsou připravovány za přísně aseptických podmínek v laminárním boxu v lékárně, jejich expirace bývá okolo jednoho týdne.⁵¹

Elektrolyty jsou vyžadovány v relativně velkých množstvích, zatímco dávky stopových prvků lze obecně měřit v mikromolech. K dispozici je široká škála elektrolytů a to dává určitý stupeň flexibility k tvorbě přípravků. O těchto roztocích bylo podrobně pojednáno v kapitole 5.5.2.1.

Stopové prvky jsou významnými součástmi enzymatických komplexů. Jsou jimi nazývány ty prvky, jejichž koncentrace ve tkáních je nižší než 50 mg/kg. Mohou být rozděleny na makroprvky obsahující zinek, železo, jod a fluor; a mikroprvky, obsahující mangan, selen, kobalt, molybden a chrom. Jednosložkové přípravky mohou nahrazovat zinek, chrom, měď, selen a železo. Kobalt je součástí vitamínu B12.⁵⁰ Znalosti o stabilitě stopových prvků ve směsích all-in-one jsou velmi omezené.⁴² Zdrojem stopových prvků je přípravek Tracutil.¹⁹

Vitamíny jsou nepatrnou, ale nezbytnou součástí nutriční podpory. Z funkčního hlediska jde většinou o součásti některých koenzymů, které spolu s bílkovinami vytvářejí komplexní enzymy, které jsou zapojeny do většiny základních metabolických procesů. Vitamíny bývají obsaženy v multivitaminových preparátech, většinou je v 1 ampuli obsažena denní dávka těchto látek. Existují zvlášť roztoky vitamínů rozpustných ve vodě (skupina vitamínů B a C) a v tucích (vitamíny A, D, E, K).⁵⁰ Vyskytují se i v tukových emulzích a komplexních preparátech.⁵²

Příkladem vitaminových přípravků je Vitalipid. Je to koncentrát pro přípravu infuzního roztoku obsahující v tukách rozpustné vitaminy v olejové fázi. Je indikován k pokrytí denní potřeby těchto vitaminů parenterální výživou. Soluvit N obsahuje denní potřebu vitaminů rozpustných ve vodě. Pokud je rozpuštěn ve vodných roztocích, musí být chráněn před světlem. Je možné ho přidat k přípravku Intralipid, kde toto opatření není nutné díky ochrannému vlivu tukové emulze. Je vhodné zmínit, že kyselina listová může snižovat koncentraci fenytoinu v séru a vitamin B₆ může snižovat účinek levodopy.¹⁹ Multibionta N je polyvitaminový přípravek, který obsahuje vitaminy rozpustné v tucích i ve vodě (A, B, C, E). Lze ho podávat pouze v roztoku 5% glukosy nebo 0,9% chloridu sodného bez přítomnosti dalších látek.¹⁹ Některé vitaminy je třeba dodávat ve větším množství, podle stavu pacienta, přítomných deficitů, zvýšených ztrát a poruch resorpce.^{51, 52}

Některé vitaminy jsou chemicky nestabilní a jsou snadno degradovány např. UV zářením (A, B₂) nebo oxidovány kyslíkem a degradovány na kyselinu šťavelovou (C), která reaguje s vápníkem. Další vitaminy a stopové prvky jsou snadno adsorbovány na povrch materiálů infuzního vaku. Jednou z možností je přidávat stopové prvky a vitaminy těsně před zavedením infuze. Lipidové emulze mají protektivní účinek na některé vitaminy, zlepšují jejich biologickou dostupnost a zamezují reakci s jinými sloučeninami.⁴²

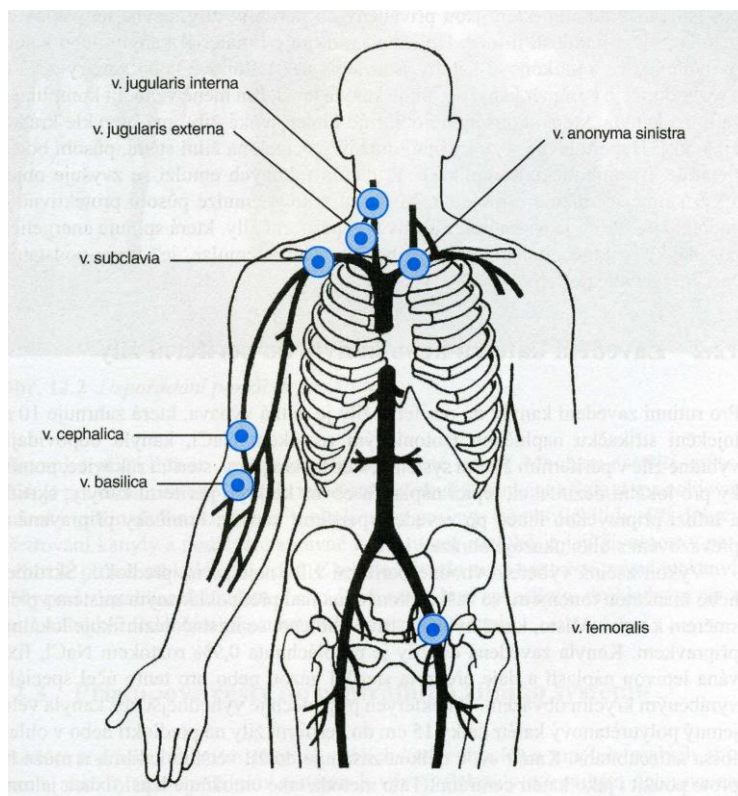
Tabulka 8: Složení elektrolytů v parenterální výživě⁷

Elektrolyty	Množství (mEq)
Sodík	35
Draslík	30
Hořčík	5
Vápník	5
Chlor	40
Fosfát	15
Acetát	35

Tabulka 9: Složení vitaminů v parenterální výživě ⁷

Vitaminy	Množství
A	3300 IU
D	200 IU
E	10 IU
C	100 mg
Niacin	40 mg
B2	3,6 – 4,93 mg
B1	3 – 3,35 mg
B6	4 – 4,86 mg
Kys. pantothenová	15 mg
Kys. listová	400 µg
B12	5 µg
Biotin	60 µg

V pediatrii a neonatologii je zajištění výživy all-in-one zcela závislé na magistraliter přípravě v lékárně, protože potřeby této skupiny nemocných jsou tak individuální, že nelze používat žádné z registrovaných HVLP vaků. U této populace jsou určité rozdíly v metabolismu aminokyselin. Vážně syntéza cysteinu, tyrosinu i histidinu. Je zvýšená potřeba esenciálních aminokyselin. Méně vyvinutý enzymatický systém navíc není schopen metabolizovat některé aminokyseliny neesenciální. Svým složením jsou aminokyselinové roztoky podobné mateřskému mléku. Jejich potřeba je u novorozenců a kojenců zvýšena, přičemž během prvního roku života potřeba aminokyselin dosahuje až 3 g/kg/den. Množství vody a elektrolytů je kalkulováno s ohledem na stabilitu rovnováhy vodního hospodářství a stabilitu vnitřního prostředí. U tuků se dává přednost směsi MCT/LCT (triacylglyceroly se středním řetězcem a s dlouhým řetězcem). U předčasně narozených dětí se používají od třetího dne věku, deficitu esenciálních mastných kyselin brání podání 0,5-1 g/kg/den. ⁵³



Obr.4: Anatomicky vhodná místa k přístupu do žilního systému. ⁴²

5.5.4.1 Sacharidy

V současné době se jako zdroj sacharidů využívají téměř výhradně roztoky glukosy. Je to základní zdroj energie pro centrální nervový systém, součást nukleotidů a glykoproteinů. Dříve používané roztoky fruktosy, xylitolu či sorbitolu jsou v dnešní době obsoletní. ⁵⁴

Roztoky, které jsou užívány pro parenterální výživu, mají koncentraci od 10% do 50%. Požadavkem je, aby byly hypertonické; snižují tak přivedený objem. Společně s roztoky aminokyselin mají největší vliv na osmolaritu složených přípravků. Energetický podíl glukosy na denním příjmu by měl být okolo 40-60 %. Doporučená denní dávka glukosy je max. 6 g/kg/den, rychlost infuze má být do 0,5 g/kg/h. ^{50, 51} Při vyšším přívodu glukosy do organismu, než odpovídá její okamžité utilizaci po doplnění glykogenů, se přeměňuje glukosa v tuk. ⁵⁰

Spolu s ostatními cukry poskytuje 4 kcal/g, tzn. 16,7 kJ/g. ⁵⁰ I když je glukosa významným energetickým substrátem, nemělo by docházet k jejímu předávkování. Při vyčerpání zásob exogenně přiváděné glukosy dochází k využití glukosy endogenní. Její zásoby jsou však velmi malé (zásoby jaterního glykogenů činí pouze

cca 400 g) a dochází ke glukoneogenetické tvorbě glukosy, která však padá na vrub proteinů. Glukosa také minimalizuje ketózu, a snižuje rozpad proteinů. Základní kalorický požadavek může být odhadnut podle tělesné hmotnosti. Průměrná denní ztráta bílkovin je nalačno přibližně 80g/denně na váhu 70kg. Denní použití nejméně 100 g glukosy snižuje tuto ztrátu na polovinu.⁷

Roztoky glukosy lze připravit v odpovídající jakosti a sterilizovat teplem při úpravě pH do oblasti 3,5 až 4. Při neutrálním pH se roztoky při sterilizaci barví do hněda.

Nemetabolizované sacharidy se využívají jako hypertonické roztoky. Manitol a sorbitol jsou osmoticky aktivní diuretika. Manitol zvyšuje onkotický tlak plasmy a následkem toho dochází k přesunu vody z mezibuněčných prostorů a buněk do plasmy. Používají se k eliminaci edémů, oligurii a akutním selhání ledvin. Sorbitol se při rychlosti aplikace do 0,5g/kg/hod využívá k výživě a teprve od dávky 0,75g/kg/hod se stává osmotickým diuretikem.⁵⁴

5.5.4.2 Aminokyseliny

Roztoky aminokyselin jsou směsí esenciálních a neesenciálních syntetických L-aminokyselin, které organismus využívá beze zbytku. Aminokyseliny mají jako stavební kameny proteinů v organismu několik životně důležitých úloh. Zajišťují strukturu a funkci tkání včetně enzymů. Jsou rozsáhlým zdrojem energie, který však musí být chráněn před vyčerpáním. Působí jako modulátory ve svalech a nervovém systému.⁴²

Podíl jednotlivých aminokyselin se liší. Infuzní roztoky musí obsahovat všechny esenciální aminokyseliny.⁵⁴ Je to valin, leucin, izoleucin, fenylalanin, methionin, lysin, treonin a tryptofan.³ Přestože se stále používají aminoroztoky, které obsahují pouze esenciální aminokyseliny, je výhodnější, když přípravky obsahují všechny v celém spektru.⁴² Při renálním a jaterním selhání a při novorozenecké TPN, je profil jednotlivých aminokyselin důležitý a jsou k dispozici i speciálně navržené přípravky.

Celková koncentrace aminokyselin se pohybuje od 4% do 14%, ale obsah se obvykle vyjadřuje v gramech dusíku na litr. Může se také vyjádřit v gramech bílkovin na litr. Energetický podíl aminokyselin na denním příjmu by měl být okolo 40-60 %.

Obvykle činí nároky na aminokyseliny 0,6-1,8 g/kg/den. Dávkování lze tedy odhadnout na 0,5 -3,0g/kg/den. Maximální rychlost podání je 0,1 g/kg/h.⁵¹

Většina roztoků obsahuje některé elektrolyty a několik jich obsahuje také malé množství glukosy jako energetický zdroj potřebný na utilizaci aminokyselin a jejich využití při proteosyntéze. Potřebu aminokyselin stanovujeme na základě dusíkové bilance, kdy sledujeme rozdíl příjmu dusíku ve formě aminokyselin a odpadu dusíku ve formě dusíkatých látek do moči.⁵¹ Všechny roztoky aminokyselin jsou hypertonické s osmolaritou přibližně od 400 do 1300 mosmol/L; to významně přispívá ke konečné osmolaritě produktu. pH infuze aminokyselin obecně leží mezi 5 a 6.^{3, 50}

Roztoky se musí sestavit tak, aby vznikla rovnováha mezi aminokyselinami, které uvolňují vodíkový iont a které mají schopnost ho vázat, aby roztok neokyseloval organismus pacienta. Standardní roztoky obsahují 50 nebo 100 g aminokyselin, což odpovídá 8 nebo 16 g dusíku a energetické hodnotě 835 nebo 1675 kJ.^{3, 52}

Aminoplasma je infuzní roztok, který obsahuje široké spektrum aminokyselin. Měl by být vždy doprovázen podáváním dostatečného množství roztoku sacharidů. Dalším příkladem s podobným složením je Aminoven nebo Clinimix.¹⁹

Aminokyseliny se rovněž dají použít při poruše jaterní činnosti. Během toho dochází ke zvýšení hladiny amoniaku v krvi a nahromadění toxických produktů metabolismu. Infuzní roztoky pro detoxikaci amoniaku obsahují arginin, kyselinu jablečnou a jiné aminokyseliny. Pokud je potřeba podpořit jaterní činnost, používají se přípravky s obsahem argininu a kyseliny jablečné, ale v mnohem menší míře. Často obsahují i chlorid cholinu, L-methionin, kyselinu α -lipoovou a elektrolyty.⁴¹

Většina aminokyselin je v roztocích nestabilní. Podílí se na tom mnoho faktorů, nejdůležitější je přítomnost kyslíku, vodné prostředí, pH, koncentrace, složení pufru, teplota, světlo (zejména UV záření), přítomnost iontů kovů. Je možné rozlišovat chemickou a fyzikální nestabilitu. Příčinou chemické nestability je několik základních typů degradačních reakcí, mezi nimiž figurují oxidace, redukce, deaminace, hydrolýza, eliminace a racemizace. Fyzikální nestabilita se projevuje jako agregace, precipitace, denaturace nebo povrchová adsorpce.³

Methionin, cystein, histidin, tryptofan a tyrosin jsou citlivé k oxidaci. Může docházet k degradaci cysteinu a tento proces je zrychlen přítomností rozpuštěného kyslíku.

Nároky na stabilitu roztoků vzrůstají s jejich použitím v systémech all-in one. Mohou vznikat interakce mezi stopovými prvky a aminokyselinami. Zinek, měď a železo jsou typické vazbou na aminokyseliny, ale jejich význam pro stabilitu je nejednoznačný.⁵⁰

5.5.4.3 Mikroheterogenní emulze olejů

Parenterální emulze se využívají jako zdroj energie a esenciálních mastných kyselin.⁵² Jsou podávány jako emulze oleje ve vodě, obvykle v koncentracích 10% a 20%. Energie má pokrývat zhruba 30% její celkové potřeby. Výhodou tuků je jejich vysoká energetická hodnota 9 kcal/g, což je 37,6 KJ/g.⁵¹ Jsou především důležitý zdroj energie ve stresové situaci, kdy organismus trpí glukosovou intolerancí a inzulinovou rezistencí a mastné kyseliny ještě zůstávají dostupným zdrojem energie v době, kdy již glukosa jako energetický zdroj selhává. Doporučená denní dávka tuku je max. 1-2 g/kg/den, rychlost infuze má být do 0,1 g/kg/h.⁵¹ Někteří pacienti využívají emulze jen jako zdroj esenciálních mastných kyselin, ne jako energii.

Zároveň se emulze díky nízké toxicitě a fyzikálním vlastnostem mohou používat jako vehikulum, kdy se využívá prodloužený a cílený účinek lipofilních léčivých látek.⁵⁵ Jsou také vhodným řešením pro mnohá léčiva, která jsou nerozpustná ve vodě nebo podléhají hydrolyze. Příkladem jsou vitaminy rozpustné v tucích.⁵⁰ Použitím emulze oleje ve vodě se léčivo začlení do vnitřní olejové fáze. Příkladem léčiv, která se vyskytují ve formě parenterálních emulzí, jsou karbamazepin, amfotericin B nebo itraconazol.⁵⁶

Výhodou je, že ve srovnání s vodnými roztoky nedochází k vazbě na bílkoviny a hydrolytickému odbourávání, protože léčivo zůstává v olejové fázi a tím je také zlepšen terapeutický index emulze. Další výhodou je možnost pozvolného uvolňování. U léčiv s velkým rozdělovacím koeficientem lze dosáhnout zpožděné absorpce celkové dávky. Závisí to na poměru fázových objemů mezi olejovou a vodnou fází v systému. Například pokud je objem vodné fáze větší než olejové, vlivem velkého rozdělovacího koeficientu se vstřebá pouze malý zlomek léčiva a proto dojde k prodlouženému uvolňování.⁵⁵

Emulze jsou izotonické s plasmou a mají neutrální pH. Mohou být smíchány s jinými výživovými tekutinami, nebo mohou být podány samostatně, a to buď současně,

nebo postupně. Problém s lipidovými emulzemi v této směsi je takový, že zakrývá precipitáty. Pokud je tedy lipidová emulze potřebná, preferovaná alternativa je použít směs „dva v jednom“ s infuzí odděleně přes rozdvojku.⁷

Injekční emulze musí splňovat stejné požadavky, jako všechny parenterální přípravky. Platí pro ně také přísný speciální požadavek, kladený na velikost kapiček a povrchový náboj. Emulze obsahující kapičky oleje o velikosti od 0,5 do 1,0 μm jsou v těle rychle využity. Velikost 4-6 μm může způsobovat embolii a změnu krevního tlaku.²¹ Povrchový náboj (zeta-potenciál) je důležitý z hlediska stability. Jeho hodnota by měla být -40 až -50 mV.⁵⁵

Stabilita a rozpustnost léčiva se také řídí výběrem olejové fáze. Aby došlo k maximálnímu využití léčiva, je vhodné použít triglyceridy s dlouhým řetězcem, které jsou odvozeny z rostlinných zdrojů, jako je sojový nebo slunečnicový olej. Většina přípravků je také obsahuje. Triglyceridy se středně dlouhým řetězcem jsou získány re-esterifikací kokosových mastných kyselin (kyselina kaprilová) s glycerolem. Pouze tyto oleje byly z hlediska přijatelnosti schváleny k použití.⁵⁵

Emulze jsou heterogenní systémy, v nichž jedna kapalina je rozptýlená ve druhé ve formě drobných kapiček. Další složkou je emulgátor, který snižuje mezipovrchové napětí, poskytuje ochranu proti koalescenci a tím stabilizuje emulze. Také tvoří negativní náboj na povrchu tukových kapiček. Nejčastěji používaným emulgátorem v parenterálních emulzích je vaječný nebo sojový lecitin. Je to směs triglyceridů kyseliny stearové, palmitové a olejové, vázaná na cholin fosfát.⁵⁵

Ve vnější vodné fázi emulzí by měly být začleněny antioxidanty, izotonizační přísady, pufrы a protimikrobní látky. Vzhledem k tomu, že emulgované oleje nevykazují osmotické účinky, je pro injekční emulze důležitá izotonická úprava na hodnotu 280-300 mOsm/kg.⁵⁵ Pro tento účel je preferován je sorbitol, xylitol a glycerol, který navíc v kombinaci s propylenglykolem prokazuje snížení velikosti kapének. Chlorid sodný a redukující cukry, jako je glukosa jsou nevhodné, kvůli možné interakci s proteiny, což by vedlo k fázové separaci emulzí.⁵⁵

Pufrы nejsou typickou součástí parenterálních emulzí, protože je zde možnost hydrolyzy lipidů. pH lze případně upravit malým množstvím hydroxidu sodného.⁵⁵ Optimální pH výsledné emulze je v rozsahu 6 – 7. Tato hodnota umožňuje ionizaci fosfátových skupin na povrch lecitinu, což vede k optimálnímu povrchovému náboji.

Nízkému pH (nižší než 5) by se mělo zabránit vzhledem k elektrostatickým repulsím mezi emulgovanými olejovými částicemi, což může vést ke koalescenci a zvětšení částic. Výhodou úpravy pH také je minimalizace hydrolýzy lecitinu. Před sterilizací teplem by hodnota pH měla být přibližně 8. Mírně zásadité pH je lepší, protože pH emulze se snižuje vlivem zahřátí a také v průběhu skladování.⁵⁵

Při výrobě se složky rozpustné ve vodě rozpustí nebo suspendují ve vodné fázi. Emulgátor se může rozpustit buď v olejové fázi, nebo rozptýlit ve vodné, což může být usnadněno zahřátím vody a použitím vysokorychlostního mixéru. Antioxidanty a lipofilní léčiva jsou většinou rozptýlené v olejové fázi. Všechny nerozpustné složky musí být dostatečně rozptýleny před přidáním olejové fáze do vodné.

Teplota je velmi důležitá pro formování stabilní emulze. Zvýšená teplota v rozsahu 40–70 °C by mohla být vhodná pro vytvoření stabilní emulze, ale většina vydrží tuto teplotu maximálně pár hodin. Na optimalizaci teploty je dobré zvážit chemickou stabilitu olejů, emulgátorů a léčivé látky. Proces by měl být navržen s cílem zvýšit teplotu, smíchat jednotlivé přísady, snížit velikost kapiček, upravit pH a konečný objem a ochladit emulzi na pokojovou teplotu, vše během několika hodin.⁵⁵

Již bylo zmíněno, nezbytným předpokladem pro injekční emulze je malá velikost kapiček, ideální je do 2 µm. Jejich malá velikost podporuje dobrou fyzikální a chemickou stabilitu. Požadované velikosti lze dosáhnout pomocí různých vysokotlakých homogenizátorů nebo mikrofluidizérů.

Během procesu mikrofluidace na sebe vzájemně působí dva fluidní proudy v ultravysokých rychlostech v přesně definovaných mikrokánalcích. Tlak se může pohybovat od 3450 do 138000 kPa a proud má rychlost až 4921 m/s. Kombinace smyku, turbulence a kavitačních sil vede k energeticky účinné výrobě jemných kapek s velikostí přibližně 40–200 nm.⁵⁵

Srovnání mikrofluidizérů s ostatními metodami naznačuje, že větší stability emulze je dosaženo lepší schopností mikrofluidizérů zmenšit průměrnou velikost kapiček a poskytnout užší velikost distribuce.

Alternativně je možné vytvořit emulze obsahující léčivo spontánním emulgačním procesem. Submikronové emulze s obsahem diazepamu nebo amfotericinu B jsou připraveny pomocí olejovo-alkoholické fáze, která obsahuje emulgátor, ve kterém je rozpuštěno léčivo. Roztok se za mírného míchání pomalu aplikuje do vodné fáze.

Ethanol je odstraněn za sníženého tlaku při 45-50 °C, poté se dosáhne požadovaného objemu odstraněním vody.⁵⁵

Po homogenizaci se u emulzí vyžaduje finální filtrace k odstranění větších částic, nelze však odstranit částice s rozměrem blížícím se kapičkám oleje. Pozornost je třeba věnovat průtoku přes konečný filtr, protože přítomnost malých kapiček oleje sníží propustnost membránového filtru. U olejových emulzí je závěrečná sterilizace realizována v autoklávu. Musí být pečlivě určeny sterilizační podmínky, aby se zajistil požadovaný produkt, a zároveň se musí minimalizovat degradace termolabilního produktu. Základním požadavkem je nízká počáteční biologická kontaminace v emulzi. Sterilizace vyvolává hydrolýzu lipidů a lecitinu a to může vést k uvolnění mastných kyselin, které jsou známy, že snižují pH emulze.⁵⁵

Možnost eliminace tepelné zátěže poskytuje sterilizace bakteriální filtrací. Pokud je třeba sterilizovat bakteriální filtrací, je povinná velikost kapek vnitřní fáze 100 – 200 nm.^{1, 55}

Přípravky Intralipid a Clinoleic jsou zdrojem esenciálních a neesenciálních mastných kyselin s dlouhým řetězcem ke krytí nároků energetického metabolismu.¹⁹

5.5.5 Roztoky plasmaexpanderů

Roztoky plasmaexpanderů (hydrokoloidy) nahrazují deficit krevních bílkovin a jejich roli při udržení onkotického tlaku v krevním řečišti. Cílem je udržení nebo obnovení intravazálního objemu při úrazech nebo operacích. Zabraňují nežádoucímu přesunu vody z krevního řečiště do mezibuněčných prostorů. Mohou se používat při středně velkých ztrátách krve, které činí asi 20-30% krevního objemu, t.j. do 1000 ml.⁵⁴

Typickými zástupci jsou dextran 70, deriváty želatiny a hydroxyethylškrob. Dextrany ustupují z vedoucí pozice pro relativně často se vyskytující anafylaktické reakce.³

Příkladem plasmaexpanderů je přípravek Gelofusine. Je to 4% roztok sukcinylované želatiny v roztoku chloridu sodného. Sukcinylací želatiny dojde ke vzniku negativního náboje a následkem toho k rozložení struktury. Dalším přípravkem se stejným složením je Geloplasma.¹⁹

5.6 Výroba parenterálních přípravků

Problematika výroby parenterálních přípravků byla podrobně probrána v předchozích pracích. Mým předmětem není detailní rozbor výroby, ale pouze stručný přehled této problematiky.

Parenterální přípravky se vyrábějí v čistých prostorech, které definují zásady Správné výrobní praxe. Výrobní činnost vyžaduje přiměřenou úroveň čistoty prostředí a provozu tak, aby se minimalizovalo riziko mikrobiologické kontaminace produktu nebo zpracovávaných materiálů.⁷ Je rozlišována klasifikace čistých prostor pro výrobu sterilních léčiv z hlediska částicové a mikrobiální kontaminace z ovzduší. Uvádí se maximálně přípustné počty částic za klidu a za provozu.^{8, 57} Aby se dosáhlo požadovaných podmínek ve stavu za provozu, mají být prostory navrženy tak, že dosáhnou určité úrovně čistoty ve stavu za klidu. Parenterální přípravky se vyrábí ve třídě čistoty A, kde má být laminární proudění vertikální nebo horizontální. Kategorizace čistoty prostředí snižuje riziko znečištění při lokálních poruchách proudění. Zónu může obklopovat třída čistoty B nebo C.^{8, 57}

Při čištění obalového materiálu ze skla se odstraňují nečistoty, které se do nich dostaly při výrobě. Při vymývání se do nich vsune dutá kovová jehla, kterou se vstřikuje voda a ta se vytlačuje vzduchem. Účinek mytí se stupňuje působením ultrazvuku, který vyvolává tlakové síly a tvoří bublinky. Vymyté ampulky se suší a sterilizují horkým vzduchem. Injekční lékovky se podle potřeby silikonují, tím se sníží křehkost obalů a usnadňuje se úplné vyprázdnění lékovky. Skleněné láhve na infuze se čistí roztokem detergentů v ultrazvukových myčkách a vyplachují vodou. Pokud se mají láhve opětovně použít, musí se nejdříve sterilizovat v autoklávu nebo ponořit do dezinfekčního prostředku. Odmašťují se v roztoku detergentu. Po důkladném vypláchnutí čištěnou a nepyrogenní vodou se sterilizují horkým vzduchem a depyrogenují ve sterilizačním tunelu.³

Léčivá látka může být rozpuštěna, suspendována nebo emulgována. Rozpuštění se uplatňuje nejčastěji a probíhá v kovovém kotli s míchadly napojeném na potrubí. Voda na injekci se k rozpouštěcím kotlům přivádí ze zásobníku, ve kterých se uchovává při teplotě 85°C, aby se chránila před kontaminací. Do nádoby se naplní část objemu rozpouštědla a přidají se potřebné látky v předepsaném pořadí. Po

úplném rozpuštění se přidá zbývající část vehikula a míchání pokračuje do vzniku homogenního roztoku. Tím je připraven na filtraci.

Parenterální povahy roztoků musí být čirá a bez mechanických nečistot, proto se filtrují. Riziko cizorodých částic nastává, pokud jsou větší než 5 μm , protože jsou-li menší, vylučují se ledvinami. Rychlost filtrace se zvyšuje tlakovým rozdílem a zvětšením povrchu filtrační přepážky. Nejčastěji používanou je membránová přepážka. Dlouho se používaly azbestocelulosové přepážky, ale pro podezření na kancerogenitu byly zakázané.³

Parenterální se plní do obalů, která zaručují jejich sterilitu. Jsou to ampulky, lékovky, injekční stříkačky a infuzní lahve. Obalům jsou přizpůsobena plnicí a dávkovací zařízení. Injekce se plní do ampulek automatickými stroji a ihned se zatavují. Infuze se plní do lahví nebo vaků také automatickým zařízením. Naplněné lahve se uzavírají pryžovými zátkami.⁷

Obaly z plastických hmot mohou už být vytvarované nebo jejich tvarování je spojeno s plněním a uzavíráním do jediného postupu. Plnění a dávkování do lahví vytvarovaných je prakticky shodné s plněním a dávkováním infuze do skleněných lahví. Velkou výhodou plnění infuzí do plastového obalu je úspora skladovacího prostoru. Odpadá vymývání, sušení a sterilizace prázdných obalů. Vaky se plní ve strojích, které pracují v taktech.⁸

Závěrečná sterilizace přípravku má mimořádný význam, protože se jí zabezpečuje a splňuje požadavek, aby přípravky byly prosté živých mikroorganismů. Metodou volby je sterilizace vodní parou pod tlakem, realizovaná v autoklávu. Průběh sterilizace ovlivňuje tepelná vodivost materiálu, tlak v nádobě a objem přípravku. Při sterilizaci stoupá tlak plynné fáze nad roztokem a při využití celého objemu láhve naplněným roztokem mohou prasknout. Proto se plní jen z 80 % objemu lahví.³ Společně se mají sterilizovat jen nádoby stejného objemu. Ampulky se zahřívají rychle, prakticky současně s vnitřním objemem, u nádob větších se vyrovnání teplot opoždí. Rozložení materiálu má být v autoklávu pravidelné.³

Následuje označování parenterální.

5.6.1 Obaly pro parenterální přípravky

Velkoobjemové parenterální roztoky jsou baleny do skleněných lahví, PVC skládacího vaku a polotuhých polyethylenových nádob. Obaly si musí udržet sterilitu, měly by vydržet proces sterilizace, musí být kompatibilní s balenou tekutinou a musí umožnit vyjmutí obsahu.²

Skleněné obaly se dělí dle odolnosti proti vodě na obaly třídy I, které jsou vyrobeny z neutrálního skla a mají vysokou odolnost proti vodě. Jsou vhodné pro většinu parenterálních přípravků. Obaly třídy II jsou obvykle ze sodno-vápenato-křemičitého skla a jejich vysoká odolnost proti vodě je výsledkem vhodné úpravy povrchu. Jsou vhodné pro většinu kyselých a neutrálních vodných přípravků. Obaly třídy III jsou stejného složení jako třídy II a mají pouze střední odolnost proti vodě. Používají se na nevodné přípravky a pro prášky k parenterálnímu použití. S výjimkou obalů třídy I se nepoužívají opakovaně.¹

Hydrolytická stálost (odolnost proti vodě) skleněných obalů se vyjadřuje odolností právě proti uvolňování rozpustných minerálních látek do vody. Stanoví se acidimetrickou titrací uvolněných alkalických látek. Tato zkouška se realizuje různými metodami. Sklo musí vyhovovat zkoušce odolnosti vnitřních povrchů skleněných obalů proti vodě (povrchová zkouška). Stanovení se provádí na nepoužitých obalech. Objemy zkoušené tekutiny nutné pro konečné stanovení jsou uvedeny v lékopise. Zkouška odolnosti skleněné drti proti vodě ověřuje, zda dodané přípravky byly vychlazené na přijatelnou úroveň. Stanovuje se titrací. Pro obaly třídy I se požaduje, aby spotřeba kyseliny chlorovodíkové byla nejvýše 0,1 ml na gram skla. Pro třídu II a III by to mělo být nejvýše 0,85 ml na gram skla. Povrchová zkouška po odleptání určuje, zda byly obaly povrchově upraveny, nebo pokud se musí rozlišit obaly třídy I a II.¹

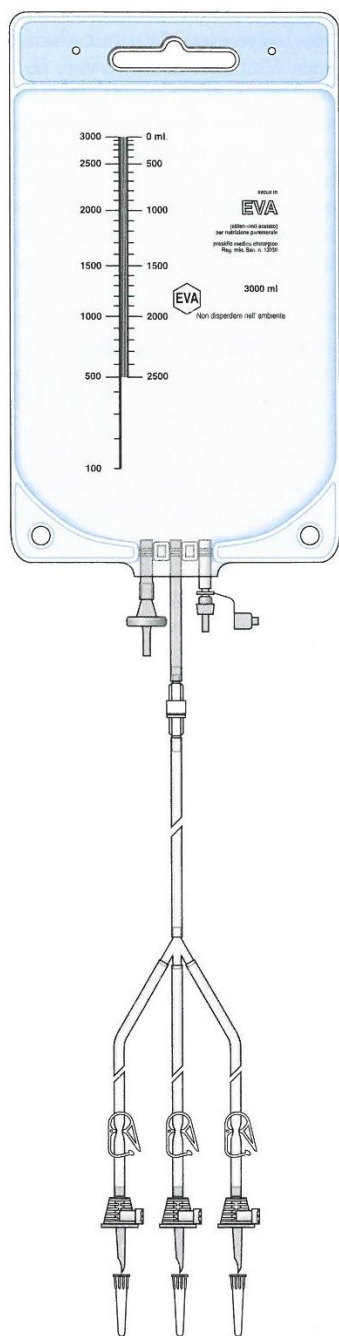
Skleněné lahve pro parenterálie se nejčastěji vyrábějí ze skla II. typu, ale sklo I. typu se používá pro výrobky, které mají vysokou hodnotu pH, i přesto, že je cenově dražší. Pro balení parenterálních tekutin mají výhodu, že jsou transparentní a chemicky inertní. Mohou být použity pro produkty, které jsou neslučitelné s plastovými obaly. Ale mají také své nevýhody. Jsou mnohem těžší než plast a proto hůře přenosné. Jsou pevné, ale také křehké, proto je nutná opatrnost během přepravy a skladování. Během používání vyžadují přívod vzduchu pro vyrovnání tlaku

v obalu. Částičky skla mohou být uvolněny do infuzní tekutiny. Poškozením hrdla lahve může dojít ke kontaminaci obsahu obalu z vnějšího prostředí. Další problém může nastat během sterilizace vlhkým teplem v důsledku nerovnováhy tlaku mezi vnějším a vnitřním prostředím, protože může dojít k prasknutí skla. Také hrozí riziko kontaminace kapaliny sodíkem a vápníkem, které se mohou ze skla uvolňovat.

Vzhledem k potížím se skleněnými nádobami, začaly se široce používat plastové obaly. PVC skládací vaky se užívají na velké množství infuzních tekutin. Skládají se z kabelu pro připevnění vaku a přidaného kabelu pro doplnění malého objemu tekutiny. Tyto obaly jsou odolné vůči nárazu, flexibilní při podávání tekutiny, a proto nevyžadují systém sání vzduchu jako u skla.⁸

Nevýhody těchto obalů jsou, že umožňují vysoké pronikání vlhkosti, mohou adsorbovat některá léčiva a vyžadují delší čas sterilizace v důsledku tepelné rezistence PVC. Sterilizace vlhkým teplem vyžaduje přívod vzduchu, aby se zabránilo explozi infuzního vaku.²

Polyethylenové plastové obaly jsou užívány pro objem 100 ml roztoku elektrolytů, 3 litry pro parenterální výživu a až 5 litrů pro dialyzační roztoky. Jsou více kompatibilní s léčivy než PVC obaly, je obtížné je porušit, je u nich třeba prodloužit čas sterilizace a potřebují mít vyrovnaný přísun vzduchu. Jsou sestaveny ze 2 portů. Jeden port umožňuje připevnit nástavec s obalem, druhý umožňuje přidání malého objemu produktu. Tyto obaly jsou určeny pro jedno použití. Mají stupnici, kterou lze číst buď v převrácené, nebo svislé poloze.²



Většina infuzních roztoků je podávána pomocí standardní infuzní sady. Tyto sady jsou baleny jako sterilní celky určené k jednorázovému použití. Tekutina se přes ně pohybuje gravitací, rychlostí, která je ovlivněna fyzikálními vlastnostmi tekutiny a tlakem, který je stanoven podle výšky infuze nad pacientem. Tato sada se skládá z pevného plastového hrotu, který se vkládá do pryžové zátky infuzního obalu. Filtr, který odstraní všechny částice z tekutiny, je umístěn nad systémem kontroly kapání, který pomáhá monitorovat průtok kapaliny. Tyto komponenty jsou propojeny 150 cm dlouhou ohebnou trubičkou. Ta má regulátor průtoku, pryžový injekční port a je vybavena konektorem pro uchycení kanyly nebo katetru, který je vložen do žíly pacienta.²

Obr. 5.: Infuzní vak pro totální parenterální výživu⁵⁸

Obaly je možno rovněž hodnotit. V procesu výroby obalů se v první řadě zkouší kvalita materiálu: provádějí se zkoušky totožnosti, zkoušky na čistotu či obsah různých přísad a hodnocení fyzikálních, mechanických a optických vlastností.

Hotové obaly se hodnotí před naplněním a pro zjištění kompatibility s obsahem se provádějí stabilitní zkoušky kompletně zabalených přípravků.³

6 Závěry

Tato diplomová práce se zabývá parenterálními přípravky, které představují nenahraditelnou skupinu aplikačních lékových forem. Rozlišuje jednotlivé způsoby parenterální aplikace, ale zejména klade důraz na pomocné látky, které se přidávají k injekčním a infuzním přípravkům pro zlepšení vlastností a zajištění bezpečné a účinné lékové formy. Využití parenterálních infuzí je vcelku pestré, kromě roztoků pro peritoneální dialýzu a plasmaexpanderů se práce zaměřuje hlavně na terapii poruch vnitřního prostředí, kdy se využívá účinku roztoku elektrolytů a také na parenterální výživu, ke které se přistupuje při potřebě zajištění normálního nutričního stavu pacienta při neschopnosti enterálního podání. Pozornost je věnována také výrobě, jejímu stručnému přehledu a druhům obalů.

Parenterální přípravky patří mezi nejúčinnější způsoby podávání léčiv. Mezi jejich výhody patří zejména rychlý nástup účinku. Jejich významu se využívá také u stavů, kdy pacient nemůže přijímat výživu ani léčiva perorálně a také při jejich nestabilitě, kdy dochází k inaktivaci v trávicím traktu nebo při špatném vstřebání. V porovnání s perorálním podáním však může jít o bolestivou a nepohodlnou formu.

Z pohledu výroby jde o náročné lékové formy. Pro udržení sterility přípravků je třeba věnovat zvláštní pozornost zejména prostředí, ve kterém se parenterália připravují. Výroba musí probíhat podle Zásad správné výrobní praxe o požadované třídě čistoty prostředí, aby se snížilo riziko mikrobiologické kontaminace přípravku nebo zpracovávaných materiálů. Samozřejmostí je dodržení všech lékopisných požadavků. Všechny parenterální přípravky musí podléhat povinné kontrole. Podmínkou je sterilita, nepyrogenita, nepřítomnost jakýkoliv cizorodých částic, dodržení deklarovaného objemu a vzduchotěsnost obalů, což je důležité pro zachování sterility. Nevýhodou je časová náročnost těchto metod.

7 Použitá literatura

- ¹ MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: *Český lékopis 2009 – Doplněk 2011*. 2011, Grada Publ., Praha, 4239 s., ISBN: 978-80-247-3785-0. Parenteralia. s. 884 – 891.
- ² WINFIELD, A. J., RICHARDS, R. M. E. (Eds): *Pharmaceutical practice*. 3rd Ed., 2004, Churchill Livingstone, Edinburgh, 523 s., ISBN 0-443-05729-X, CHAPMAN, D. G.: *Parenteral products*, s. 236 – 253.
- ³ KOMÁREK, P., RABIŠKOVÁ, M. (Eds.): *Technologie léků*, 2006, Galén, Praha, 399s., ISBN: 80-7262-423-7, CHALABALA, M., RABIŠKOVÁ, M., CHALUPOVÁ, Z. et al.: Farmaceutické pomocné látky, s. 121 – 159, 248 – 275.
- ⁴ FLORENCE, A. T., SIEPMANN, J. (Eds): *Modern pharmaceuticals. Vol. 1. Basics principles and systems*. 2009, Informa Healthcare, New York, 633 s., ISBN: 1-4200-6564-5. BOYLAN, J. C., NAIL, S. L.: Parenteral products. s. 565 – 609.
- ⁵ <http://www.zbynekmlcoch.cz/informace/medicina/osetrovatelstvi-postupy/subkutanni-injekce-intradermalni-injekce-postup-aplikace-kozni-a-podkozni-injekce>. ke dni 8.2.2012.
- ⁶ AKERS, M. J.: *Sterile drug products: Formulation, packaging, manufacturing and quality*. 2010, Informa Healthcare, New York, London, 505 s., ISBN: 978-0-8493-3993-6, Introduction, scope and history of sterile products. s. 1 – 28.
- ⁷ ALLEN, L. V., POPOVICH, N. G., ANSEL, H. C.: *Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery system* 2005, 8th Ed., 2005, Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, 738 s., ISBN: 0-7817-4612-4. Sterile dosage forms and delivery systems, s. 443-505.
- ⁸ AKERS, M. J.: *Sterile drug products: Formulation, packaging, manufacturing and quality*. 2010, Informa Healthcare, New York, London, 505 s., ISBN: 978-0-8493-3993-6, Formulation and stability of solutions, s. 96 – 114.
- ⁹ MEYER, B. K., NI, A., HU, B., SHI, L.: Antimicrobial preservative use in parenteral products: Past and present. *J. Pharm.Sci.*, 96 (12), 2007, s. 3155-3167.

-
- ¹⁰ CHALABALA, M., et. al.. *Technologie léků*, Galén, Praha, 1997, 711 s., ISBN: 80-85824-68-X. s. 345 – 349.
- ¹¹ THOMPSON, E. J., DAVIDOW, L. W. (Eds.): *A practical guide to Contemporary pharmacy practice*. 3rd Ed., 2009, Lippincot Williams and Wilkins, Baltimore, Wolters Kluwer, Philadelphia, 704 s., ISBN: 978-0-7817-8396-5. VILLIERS, D. M.: Buffers and pH adjusting agents. s. 224 – 230.
- ¹² THOMPSON, E. J., DAVIDOW, L. W. (Eds.): *A practical guide to Contemporary pharmacy practice*. 3rd Ed., 2009, Lippincot Williams and Wilkins, Baltimore, Wolters Kluwer, Philadelphia, 704 s., ISBN: 978-0-7817-8396-5. VILLIERS, D. M.: Antioxidants. s. 216 – 223.
- ¹³ THOMPSON, E. J., DAVIDOW, L. W. (Eds.): *A practical guide to Contemporary pharmacy practice*. 3rd Ed., 2009, Lippincot Williams and Wilkins, Baltimore, Wolters Kluwer, Philadelphia, 704 s., ISBN: 978-0-7817-8396-5. VILLIERS, D. M.: Antimicrobial preservatives. s. 203 – 215.
- ¹⁴ MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: *Český lékopis 2009 – Doplněk 2011*. 2011, Grada Publ., Praha, 4239 s., ISBN: 978-80-247-3785-0. s. 1749 – 1752.
- ¹⁵ STRICKLEY, G. J.: Solubilizing excipients in oral and injectable formulations. *Pharm. Res.*, 21 (2), 2004, s. 201 – 230.
- ¹⁶ OKÁČOVÁ, M., VETCHÝ, D., RABIŠKOVÁ, M.: Zvýšení biodostupnosti těžce rozpustných léčivých látek technologickými postupy usnadňujícími jejich rozpouštění. *Chem. listy*, 2011, 105, s. 34-40.
- ¹⁷ AKERS, M. J.: *Sterile drug products: Formulation, packaging, manufacturing and quality*. 2010, Informa Healthcare, New York, London, 505 s., ISBN: 978-0-8493-3993-6. Formulation components. s. 58 – 71.
- ¹⁸ KOTLÍK, B., LANK, V., RŮŽIČKOVÁ, K., VONDRA, M., VOŠICKÝ, Z., (Eds): *Matematické, fyzikální a chemické tabulky pro SŠ a nižší ročníky víceletých gymnázií*, 2007, Fragment, Praha, 287s., ISBN: 978-80-7200-524-5. s. 156 – 157.
- ¹⁹ Mikro-verze AISLP-2012, stav k 1.1.2012.

-
- ²⁰ SENDEROFF, R. I., WOOTTON, S. C., BOCTOR, A. M.: Aqueous stability of human epidermal growth factor 1-48. *Pharm. Res.* 1994; 11, s. 1712 – 1720.(in zdroj 7)
- ²¹ HADAŠOVÁ, E.: Lipozomální léčivé formy. *Remedia*, 2006, 16 (4), s. 433 – 437.
- ²² KATDARE, A., CHANBAL, M. V. (Eds): *Excipient development for pharmaceutical, biotechnology and drug delivery systems*. 2006. Informa Healthcare, New York. 388s. ISBN: 8493-2706-7. CHAUBAL, V. M., KIPP, J., RABINOW B.: Excipient selection and criteria for injectable dosage forms. s. 271-289.
- ²³ <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Beta-cyclodextrin3D.png> ke dni 7.3.2012.
- ²⁴ <http://techtransfer.universityofcalifornia.edu/NCD/19354.html> ke dni 7.3.2012.
- ²⁵ BLUME, G., CEVC, G.: Liposomes for the sustained drug release in vivo. *Biochim. Biophys. Acta*, 1990; 1029, s. 91 – 97. (in: zdroj 29)
- ²⁶ LASIC, D. D.: Doxorubicin in sterically stabilized liposomes. *Nature*, 1996; 380, s. 561-562. (in: zdroj 29).
- ²⁷ CHRISTIE, G. J., KOMPELLA, B. U.: Ophthalmic light sensitive nanocarrier systems. *Drug Disc. Today*, 13 (3/4), 2008, s. 124 – 134.
- ²⁸ NISHIYAMA, N., KATAOKA, K.: Current state, achievements and future prospects of polymeric micelles as nanocarriers for drug and gene delivery. *Pharmacol. Ther.* 112 (3), 2006, s. 630 – 648. (in: zdroj 33)
- ²⁹ MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: *Český lékopis 2009 – Doplněk 2011*. 2011, Grada Publ., Praha, 4239 s., ISBN: 978-80-247-3785-0. Metody farmaceutické technologie. s. 367 – 445.
- ³⁰ LORD, R. C. C.: Osmosis, osmometry and osmoregulation. *Postgrad. Med. J.*, 1999, 75, s. 63 – 67.
- ³¹ MOORE, J. W.: *Fyzikální chemie*. SNTL, Praha, 1981, 947 s., ISBN: 04-604-81. s. 266 – 268.
- ³² DEARDOFF, D. L.: Osmotic strength, osmolality and osmolarity, *Am. J. Hosp. Pharm*, 1980, 37 (4), s. 504-509.

-
- ³³ TROY, D. B. (Ed.): *Remington: The science and practice of pharmacy*. 21th Ed., 2005, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2393 s., ISBN: 0-7817-4673-6.
- REICH, I., POON, Y. C., SUGITA, T. E.: Tonicity, osmoticity, osmolality and osmolarity. s. 250 – 259.
- ³⁴ UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION: *United States Pharmacopoeia national formulary* 27, 32 Ed., 2008, Rockville, 3901 s., ISBN: 1-889788-69-2, «785», Osmolality and osmolarity, s. 305-307.
- ³⁵ JABOR, A. (Ed): *Vnitřní prostředí*. 2008, Grada, Praha, 530 s., ISBN: 978-80-247-1221-5, s. 13-21.
- ³⁶ SILBERNAGL, S., DESPOPOULOS, A. et al.: *Atlas fyziologie člověka*. Grada publ., Praha, 3. vydání., 2004, 435 s. ISBN: 80-247-0630-X.
- ³⁷ <http://www1.lf1.cuni.cz/~kocna/biochem/text2.htm> ke dni 23. 2. 2012.
- ³⁸ http://www.wikiskripta.eu/index.php/Osmolalita_s%C3%A9ra ke dni 7.3.2012.
- ³⁹ <http://www1.lf1.cuni.cz/~kocna/biochem/text4> ke dni 27.2.2012.
- ⁴⁰ SCHUCK, O.: *Poruchy metabolismu vody a elektrolytů v klinické praxi*. Grada Publ., Praha, 2000, 222s., ISBN: 80-247-9020-3.
- ⁴¹ PLOCEK, J.: Infuzní přípravky a jejich použití I. *Farm. Obzor*, 1989, 58, s. 79 – 86.
- ⁴² ZADÁK, Z.: *Výživa v intenzivní péči*. 2. vyd., 2008, Grada Publ., Praha, 542 s., ISBN: 978-80-247-2844-5, s. 109 – 152.
- ⁴³ http://www.wikiskripta.eu/index.php/Metabolick%C3%A1_alkal%C3%B3za ke dni 1.3.2012.
- ⁴⁴ <http://www1.lf1.cuni.cz/~kocna/biochem/text3.htm#k3> ke dni 27.2.2012.
- ⁴⁵ <http://www.ardeapharma.cz/index.php?navi=3> ke dni 10.4.2012.
- ⁴⁶ HEITZ, U., HORNE, M. M. (Eds.) *Pocket guide to fluid, electrolyte and acid-base balance*. 5th Ed., 2005, Elsevier Mosby, St. Luis, Missouri, 362 s. ISBN: 978-0-323-02603-1.

-
- ⁴⁷ WINFIELD, A. J., RICHARDS, R. M. E. (Eds): *Pharmaceutical practice*. 3rd Ed., 2004, Churchill Livingstone, Edinburgh, 523 s., ISBN: 0-443-05729-X. HUTCHINSON, L. S.: Hospital at home: the alternative care setting. s. 274 – 288.
- ⁴⁸ LUND, W. (Ed.): *The pharmaceutical codex*. 12th Ed., Pharmaceutical Press, 1994, 1117 s., ISBN: 978-0853692904. Peritoneal dialysis and haemodialysis preparations. s. 620 – 625.
- ⁴⁹ YALKOWSKY, S. H., KRZYZANIAK J. F., WARD G. H.: Formulation-related problems associated with intravenous drug delivery. *J. Pharm. Sci.*, 87 (7), 1998, s. 787 – 795.
- ⁵⁰ LUND, W. (Ed.): *The pharmaceutical codex*. 12th Ed., Pharmaceutical Press, 1994, 1117 s., ISBN: 978-0853692904. Parenteral and enteral nutrition fluids. s. 608 – 619.
- ⁵¹ <http://www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina-priloha/parenteralni-vyziva-319054> ke dni 1.3.2012.
- ⁵² CANADA, T., CRILL, C., GUENTER, P. (Eds): A.S.P.E.N. *Parenteral nutrition handbook*. 2009, The American society for parenteral and enteral nutrition, 291s., ISBN: 1-889622-11-7.
- ⁵³ JANŮ, M., MASTEIKOVÁ, R.: Příprava parenterální výživy AIO pro pediatrii a neonatologii. *Praktické lékařství*, 2009, 5 (2), s. 83 – 86.
- ⁵⁴ PLOCEK, J.: Infuzní přípravky a jejich použití II. *Farm. Obzor*, 1989, 58, s. 133-139.
- ⁵⁵ FLOYD, G. A.: Top ten considerations in the development of parenteral emulsions. *PSTT*, 2 (4), 1999, s. 134 – 143.
- ⁵⁶ AKKAR, A., MÜLLER, H. R.: Solubilization by emulsification. Novel formulation principle of poorly soluble drugs for intravenous administration. *Pharm. Ind.*, 66 (12), 2004, s. 1537 – 1544.
- ⁵⁷ <http://www.sukl.cz/leciva/vyr-36?highlightWords=%C4%8Dist%C3%A9+prostý> ke dni 21.3.2012.

⁵⁸ WINFIELD, A. J., REES, J. A., SMITH, I. (Eds): *Pharmaceutical practice*. 2009, Churchill Livingstone, Edinburg, 643 s., ISBN: 978-0-443-06906-2. HARPER, L., LAMERTON, L.: Parenteral nutrition and dialysis. s. 467-481.